UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948. — N° 13

URÉTHANE ET LEUCÉMIES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 8 novembre 1948

PAR

Albert PEYRET

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine,
Diplômé de Médecine Coloniale,
Diplômé de Médecine du Travail,
Diplômé d'Hygiène.

Né à TOULON (Var), le 8 novembre 1924.

Examinateurs de la Thèse	MM. DUPÉRIÉ, professeur	*Président.*
	DE GRAILLY, professeur	*Juges*
	SARIC, agrégé	
	MAYER, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1948

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536518_0051

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948. — N° 13

URÉTHANE ET LEUCÉMIES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 8 novembre 1948

PAR

Albert PEYRET

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine,
Diplômé de Médecine Coloniale,
Diplômé de Médecine du Travail,
Diplômé d'Hygiène.

Né à TOULON (Var), le 8 novembre 1924.

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président.*
DE GRAILLY, professeur .....
SARIC, agrégé ..... *Juges*
MAYER, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1948

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.
id.	CREYX.
Clinique chirurg. et gynécol.	CHARRIER.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.
Hygiène	PIÉCHAUD.
Médecine légale et déontologie.	DERVILLÉE.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.

	MM.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. GIRARD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales) ; — DUFOUR (Anatomie) ; MESNARD (Pharmacie).

MAITRE DE CONFÉRENCES :

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	N...
Physiologie	N...
Médecine générale	BROUSTET.
id.	SARIC.
id.	DUBARRY.
id.	F.-J. TRAISSAC
id.	BERGOUIGNAN.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	MASSÉ.
id.	MAGENDIE.
id.	POUYANNE.
id.	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.

	MM.
Chimie biologique	TAYEAU.
Obstétrique	N...
id.	MAHON.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Histologie	MAYER.
Physique médicale	N...
Chimie gén. pharm. et toxicol.	N...
Histoire natur. méd. et parasitol.	N...
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Méd. légale et méd. du travail.	L'ÉPÉE.
Electroradiologie	LACHAPÈLLE.
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.
Accouchements	N...
Puériculture	PERY.
Urologie	N...
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N...
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	N...

	MM.
Botanique	GIRARD.
Cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique	N...
Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Electroradiologie	CAILLON.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A Monsieur le Médecin général de 2e classe GALIACY

Directeur de l'École principale du Service de santé de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Médaille de la Résistance,
Croix de guerre.

A Monsieur le Médecin en chef de 2e classe SIMON

Sous-Directeur de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie,
Médecin des Hôpitaux maritimes,
Médaille d'argent de l'Education physique.

A Monsieur le Docteur CASTAING

Chef de Clinique médicale.

Dont les conseils nous ont été précieux durant l'élaboration de ce travail.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur agrégé MAYER

Monsieur le Professeur agrégé SARIC
Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur De GRAILLY

Professeur d'Anatomie pathologique et Microscopie clinique,
Médecin des Hôpitaux,
Médecin de la Fondation Bergonié (Centre anticancéreux),
Croix des Services militaires volontaires,
Officier de l'Instruction publique.

Hommages respectueux.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DUPÉRIÉ

Doyen de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre respectueuse gratitude et de notre profonde admiration.

URÉTHANE ET LEUCÉMIES

INTRODUCTION

La radiothérapie est, actuellement encore, le procédé le meilleur et le plus pratique du traitement des leucémies. Elle n'a pas été détrônée jusqu'ici par les autres agents qui se sont révélés capables de s'opposer dans une certaine mesure aux processus leucémiques, qu'ils soient radio-actifs comme le radium ou le thorium X, ou chimiques comme l'arsenic, le benzol, la colchicine, ou même biologiques comme les sérums leucotoxiques.

Cependant, dans ces dernières années, la thérapeutique des leucémies est venue s'enrichir de nouveaux agents dont les plus connus sont : le phosphore radio-actif, les moutardes à l'azote, certains œstrogènes de synthèse et l'uréthane. Tous sont encore à l'étude et leur valeur respective n'a pas été nettement établie.

Il est possible que, parmi eux, certains soient susceptibles de supplanter ou de suppléer heureusement à la radiothérapie. Les recherches actuelles pourront peut-être nous éclairer à ce sujet, quoique, déjà, il semble bien improbable que leur action soit plus complète ou plus durable que celle des rayons X.

Nous nous limiterons ici à l'étude des résultats obtenus avec l'uréthane en essayant de préciser le degré d'efficacité et les avantages de cette nouvelle chimiothérapie.

Son emploi, dans le traitement des leucémies, est relati-

vement récent, puisque la première publication qui signale les nouvelles possibilités de ce composé, connu depuis longtemps déjà pour ses propriétés narcotiques, date de mai 1946.

Les auteurs, d'origine anglaise, furent amenés à donner une telle utilisation à l'uréthane à la suite de constatations faites dans le sang de certains cancéreux sur lesquels ils éprouvaient son éventuelle action antinéoplasique.

Leurs résultats furent suffisamment prometteurs pour donner une plus large extension à cette thérapeutique.

A Bordeaux, en particulier, elle a été expérimentée dans le service de M. le Professeur Dupérié, qui a bien voulu nous confier ce sujet pour notre thèse et nous guider dans l'élaboration de ce travail. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance.

NOTIONS PHYSICO-CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES SUR L'URETHANE

L'uréthane appartient au groupe des esters organiques de l'acide carbamique (lequel est instable et n'a pas été isolé à l'état libre) que l'on associe en bloc sous le nom d' « uréthanes » à cause de leur analogie de structure avec l'urée.

C'est l'ester éthylique de cet acide ou le carbamate d'éthyle :

$$O = C \begin{cases} NH_2 \\ O - C_2H_5 \end{cases}$$

Le terme d' « uréthane » est actuellement employé couramment pour désigner le carbamate d'éthyle lui même.

Il donne des cristaux lamelleux, inodores et incolores, de saveur fraîche. Il est très soluble dans l'eau et dans de nombreux solvants organiques usuels (alcool, éther, ...).

Il est surtout connu de nos jours pour sa propriété d'augmenter la solubilité des sels de quinine, d'où son utilisation avec ceux-ci pour les injections intramusculaires de quinine (solutions aqueuses à 40 p. 100 de quinine et 20 p. 100 d'uréthane).

La connaissance de ses propriétés narcotiques est déjà ancienne (1885). Elles s'expliqueraient par sa grande affinité pour les lipoïdes et par son pouvoir de diminuer la tension superficielle. C'est d'ailleurs un hypnotique assez faible, employé à la dose de 3 à 4 grammes par jour en solutions ou en potions dans les insomnies nerveuses.

Il a été répandu comme tel pendant une courte période, mais à cause de son efficacité douteuse, il a bientôt été rem-

placé par les barbituriques plus actifs. Il était considéré alors comme une médication dépourvue de toxicité.

Depuis, son emploi a été surtout limité aux animaux de laboratoire chez lesquels, à doses élevées, il produit un sommeil rapide et profond.

A ce sujet, Hawkins et Murphy ont constaté et décrit, en 1925, une lymphopénie relative apparue chez les lapins et les rats après narcose par l'uréthane. Cette découverte n'a pas été exploitée à l'époque. Ils l'attribuaient à une alcalose d'accompagnement non compensée et auraient obtenu des résultats similaires avec des injections de bicarbonate de soude et l'administration de doses nocives de rayons X.

En outre, ces mêmes auteurs ont noté que les rats sous anesthésie à l'uréthane, soumis à des doses de rayons X bien au-dessous de celles provoquant la mort, mouraient invariablement en une dizaine de jours.

Par ailleurs, l'uréthane possède une nette influence sur la croissance cellulaire. Nous reviendrons plus en détail sur cette action cytologique lorsque nous ferons l'historique des travaux qui ont amené son emploi dans les leucémies.

Il est doué également d'une action antibactérienne appréciable. Pour Weinstein et Mac Donald, cette action serait de quatre fois supérieure à celle des autres carbamidés. Ce pouvoir bactéricide s'exerce à des concentrations de 10 à 20 p. 100. Les bactéries Gram négatif seraient les plus sensibles ainsi que le bacille pyocyanique. L'uréthane aurait pour effet d'empêcher l'action antisulfamidique de l'acide para-aminobenzoïque. Cependant, en solutions suffisamment concentrées, il aurait une influence si marquée sur les bactéries que, dans le traitement des plaies, l'addition de sulfamides semble être superflue.

Au cours d'expériences sur les animaux, d'autres propriétés biologiques de l'uréthane ont été rapportées, entre autres :

— une action hyperglycémiante et glycosurique (peut-être à la faveur d'une dégénérescence du pancréas);

— une action azotémiante s'accompagnant de l'augmentation de l'excrétion urinaire des corps azotés;
— une action antihistaminique marquée qui a été utilisée dans le traitement de l'asthme bronchique;
— un certain pouvoir d'accroître la teneur en potassium des sécrétions bronchiques chez le chat;
— une action toxique pour le foie du rat;
— une action néoplasique sur le poumon du rat et de la souris et sur le foie du rat.

HISTORIQUE DES TRAVAUX AYANT AMENE L'EMPLOI DE L'URETHANE DANS LES LEUCEMIES

La connaissance de l'action cytologique de l'uréthane et des carbamates en général est déjà ancienne. Elle a fait, depuis longtemps, l'objet de nombreuses recherches, et son étude se rattache à celle des poisons de la mitose.

En 1910, Warburg montre pour la première fois que le phényl-uréthane ajouté à l'eau de mer contenant des œufs d'oursin (*Strongylocentrotus lividus*) empêche la division de leurs cellules et de leurs noyaux, tandis que la consommation d'oxygène est à peine réduite.

Clark, expérimentant sur un matériel d'étude similaire, trouve que cette action est totale ou nulle en contraste avec l'inhibition graduelle de la respiration.

Dustin et son école rangent la phényluréthane et ses dérivés parmi les poisons caryoclasiques.

Un botaniste français, Lefèvre, établit que les mitoses végétales sont affectées par le phényluréthane exactement de la même façon que par la colchicine. Il interprète les altérations profondes qu'il observe comme un blocage des mitoses en pseudométaphases aboutissant à la formation de noyaux monstrueux.

Simonet et Guinochet, Mangenot et Carpentier, notent également les modifications apparues dans le cycle des mitoses chez les plantes et les animaux sous l'action du phényluréthane.

Deysson, en désaccord avec Lefèvre, montre que si le phényluréthane et la colchicine sont actuellement les deux corps qui agissent sur les cinèses de la façon la plus voisine, il

existe de nombreuses différences dans la modalité de leur action.

Quant à l'uréthane lui-même, Ludford, travaillant sur des cultures de tissus animaux, observe qu'il provoque des lésions dégénératives des noyaux et des mitoses.

Ostergren lui attribue une action analogue sur les mitoses végétales.

Les botanistes anglais Templeman et Sexton, reprenant, en 1946, les recherches de Lefèvre, étudient l'action inhibitrice sur la croissance végétale de plusieurs esters carbamiques voisins et constatent que l'isopropylphénylcarbamate est à peu près trois fois plus actif que le phényluréthane. Ils rapprochent également cette action de celle de la colchicine. Parmi les composés s'étant montrés inactifs au cours de leurs expériences, ils placent le méthylcarbamate et, chose curieuse, l'uréthane lui-même.

A la suite de ces travaux botaniques, Haddow et Sexton éprouvent l'action de ces carbamates sur les tissus animaux.

Ils notent d'abord sous l'action du phényluréthane un accroissement passager des mitoses dans les glandes de Lieberkhun de l'intestin de souris. Ils pensent que cet effet n'est pas attribuable à un blocage du cycle mitosique à une phase unique et le différencient, en accord avec Deysson, de l'effet caractéristique produit sur le même tissu par la colchicine.

Ils expérimentent ensuite ces composés sur des tumeurs spontanées ou transmises atteignant certains rongeurs et aboutissent aux conclusions suivantes :

— Le phényluréthane et l'isopropylphénylcarbamate se montrent capables de provoquer un ralentissement important de la croissance du cancer spontané de la mamelle chez la souris. Cette action disparaît rapidement lorsque leur administration est interrompue.

— L'uréthane et l'isopropylphénylcarbamate produisent un ralentissement analogue de la croissance du cancer 256 du rat de Walker.

Il n'y a d'ailleurs pas de parallélisme entre ces résultats et les découvertes de Templeman et Sexton se rapportant aux céréales. Ce qui le prouve, c'est la constatation quelque peu inattendue que l'uréthane, qui s'était montré inactif au cours des recherches des botanistes, est capable de produire les mêmes effets que les phénylcarbamates et qu'il possède même une activité inhibitrice supérieure à la leur vis-à-vis du cancer de Walker.

Cette action de l'uréthane sur la croissance du cancer de Walker s'accompagne de modifications de la structure histologique de la tumeur d'une intensité qui a rarement été rencontrée avec des composés chimiquement différents.

En effet, sous son influence, l'agencement cellulaire caractéristique laisse place à une structure plus fibreuse avec des cellules fusiformes et un stroma particulièrement abondant.

Les auteurs pensent que ces altérations sont le résultat d'une véritable différenciation plutôt que la conséquence de modifications secondaires portant seulement sur les vaisseaux et sur le stroma.

Quoique cette action sur la croissance des tumeurs animales ne soit par particulièrement « dramatique », selon l'expression de Haddow et Sexton, l'intérêt du fait qu'elle peut être obtenue avec une substance aussi simple que l'uréthane a suggéré l'idée de l'éprouver sur des cas avancés de tumeurs malignes chez l'homme.

Des essais sont alors entrepris chez des cancéreux incurables par Miss Paterson, Thomas, Haddow et Watkinson. Ils donnent l'uréthane dans treize cas de néoplasme du sein. De légères améliorations attribuables au traitement sont observées dans quelques cas seulement (3 ou 4). L'emploi de l'isopropylphénylcarbamate n'a pas été couronné de plus de succès.

Onze autres affections malignes soumises à la même épreuve n'ont manifesté une même régression temporaire que dans quatre cas seulement (un lymphosarcome secondaire, un lymphoépithélioma secondaire, une maladie d'Hodgkin et une

tumeur salivaire mixte). Les résultats ont été, dans l'ensemble, négatifs.

Mais, au cours de ces expériences, les auteurs effectuant une surveillance de la formule sanguine chez ces cancéreux constatent que l'uréthane agit sur leurs valeurs leucocytaires. Une nette diminution des leucocytes apparaît pendant le traitement chez plusieurs d'entre eux.

Dans cinq cas de cancer du sein, la chute leucocytaire fut modérée (40 à 70 p. 100 par rapport à la formule initiale) avec retour à la normale quelque temps après l'arrêt de l'uréthane. Mais, dans un cas, elle fut particulièrement intense (de 7.800 à 1.200).

Parmi les onze autres affections malignes, l'abaissement des leucocytes s'établit dans trois cas.

C'est cette découverte qui a suggéré l'essai de l'uréthane dans le traitement des leucémies.

Les mêmes auteurs ont alors entrepris de réunir un groupe de leucémiques pour les soumettre à cette thérapeutique. Les résultats qu'ils ont obtenus ont été satisfaisants dans la plupart des cas.

La publication de ces résultats, en mai 1946, a été le point de départ de toute une série qui sont venus le plus souvent confirmer l'action favorable de l'uréthane dans les leucémies.

L'URETHANE DANS LE TRAITEMENT DES LEUCEMIES

En premier lieu, nous rapporterons et nous commenterons les observations des divers leucémiques sur lesquels nous avons éprouvé l'action de l'uréthane.

A propos de ces observations, nous ferons ensuite une revue générale de la question.

OBSERVATIONS

Observation I.

(Service de M. le Professeur Dupérié.)

L... (Jean), 41 ans, cultivateur.

Depuis juin 1946, fléchissement de l'état général avec amaigrissement et asthénie.

En novembre 1946, bronchite avec toux, température à 38° et point de côté base thoracique gauche. Traitement : 4 grammes de sulfamides pendant dix jours.

Mais persistance de la fièvre (38-39°) et du point de côté à la base gauche.

Une splénomégalie importante est alors découverte.

Du 15 janvier au 15 février 1947, dix séances de radiothérapie sur la rate.

Le malade entre dans le service le 19 avril 1947.

Examen. — Malade amaigri, asthénique et subictérique.

Température entre 38 et 39°.

Abdomen volumineux, tendu, avec circulation collatérale.

La palpation de l'hypocondre gauche est douloureuse et révèle une rate extrêmement volumineuse dont le bord inférieur atteint le pubis, déborde l'ombilic de 5 centimètres à droite et présente au niveau de son bord supérieur une encoche caractéristique.

L'examen du sang montre une formule de leucémie myéloïde : leucocytose à 178.000, avec : polynucléaires neutrophiles, 47 p. 100; éosinophiles, 2 p. 100; basophiles, 1,5 p. 100; métamyélocytes, 11 p. 100; myélocytes, 6 p. 100; promyélocytes, 21 p. 100; myéloblastes, 4,5 p. 100; lymphocytes, 5 p. 100; monocytes, 2 p. 100. Anémie marquée : hématies, 1.650.000.

Par ailleurs, rien à signaler. Pas de troubles bucco-pharyngés, pas de troubles de la crase sanguine.

Traitement. — Le 22 avril, début de traitement à l'uréthane : 4 grammes par jour pendant deux jours, puis 3 grammes pendant 10 jours.

La température tombe peu à peu au-dessous de 37° et la splénomégalie régresse notablement tandis que la numération et la formule s'améliorent.

Pendant les premiers jours du traitement, la leucocytose semble peu influencée par l'uréthane (un clocher à 198.000 le deuxième jour). Seule la formule subit des remaniements importants. Les formes jeunes diminuent progressivement. On constate des atypies cellulaires marquées : les myélocytes et les mégamyélocytes sont de taille anormale avec de gros noyaux ayant conservé une structure promyélocytaire. Les polynucléaires sont de dimensions inégales et contiennent de nombreuses granulations basophiles dans leur cytoplasme.

La leucocytose ne décroche vraiment qu'au bout de huit jours de traitement par l'uréthane. Dans les jours suivants, la chute leucocytaire est très marquée (environ 10.000 par jour).

On arrête l'uréthane le 5 mai (à ce moment, numération à 72.000).

La leucocytose continue à décroître, et le 14 mai, après une interruption de traitement de plus de huit jours, la numération montre 34.000 blancs, avec : polynucléaires neutrophiles, 56 p. 100; basophiles, 8 p. 100; métamyélocytes, 12 p. 100; myélocytes, 17 p. 100; promyélocytes, 1 p. 100; pas de myéloblastes; lymphocytes, 6 p. 100.

Un certain nombre de polynucléaires présentent de grosses vacuoles et de nombreuses granulations basophiles.

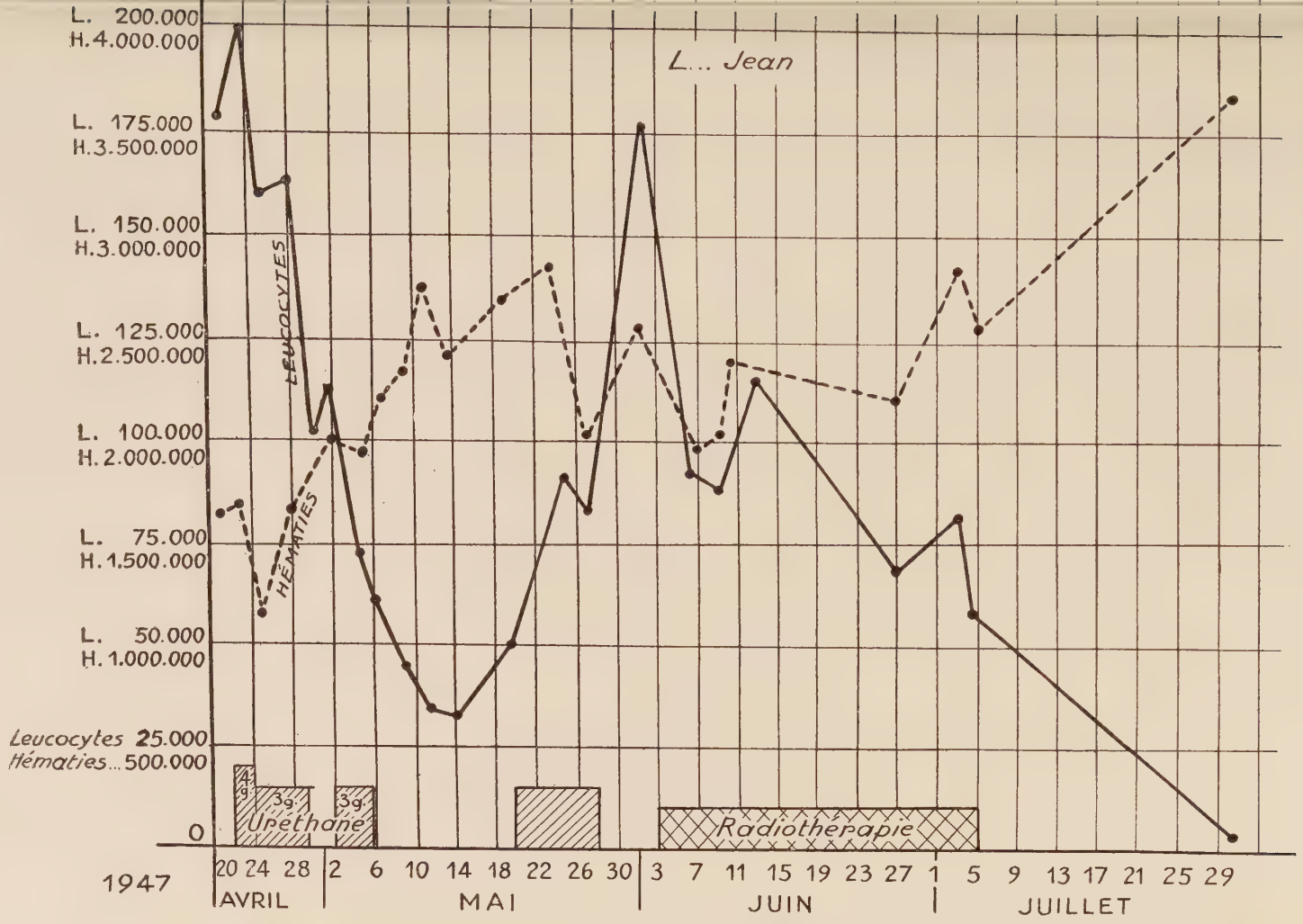
Puis, la courbe de la leucocytose remonte de nouveau.

Reprise de l'uréthane le 20 mai à la dose de 3 grammes par jour pendant huit jours.

L'ascension leucocytaire n'est pas influencée et, le 2 juin, elle atteint 174.000.

Le 3 juin, le malade est adressé à la radiothérapie.

Sous l'action des rayons X, la courbe leucocytaire entame une


L... Jean
L. 200.000
H. 4.000.000
L. 175.000
H. 3.500.000
L. 150.000
H. 3.000.000
L. 125.000
H. 2.500.000
L. 100.000
H. 2.000.000
L. 75.000
H. 1.500.000
L. 50.000
H. 1.000.000
LEUCOCYTES
HÉMATIES
Leucocytes 25.000
Hématies... 500.000
0
4 g
3 g
3 g
Uréthane
Radiothérapie
1947
20 24 28 2 6 10 14 18 22 26 30 3 7 11 15 19 23 27 1 5 9 13 17 21 25 29
AVRIL
MAI
JUIN
JUILLET

chute progressive qui l'amène à des valeurs sensiblement normales, tandis que les formes jeunes disparaissent de la formule.

Le 30 septembre, le malade quitte le service très amélioré, avec une formule sanguine où dominent les leucocytes adultes au nombre de 9.300.

Jusqu'en janvier 1948, il présente un état de santé satisfaisant. Après deux mois de repos, il a même pu reprendre un travail léger qu'il effectue sans peine. Pendant cette période, il néglige de se faire suivre par son médecin.

En janvier, son état général se met à décliner. La fièvre réapparaît. Sa rate augmente de volume et devient douloureuse.

Il entre de nouveau dans le service le 20 avril 1948.

Examen. — Malade très affaibli, dans un état de maigreur considérable. Température oscillant autour de 38°.

La rate est redevenue énorme et déforme l'abdomen.

La formule est la suivante : leucocytose à 102.800, avec : polynucléaires neutrophiles, 38 p. 100; basophiles, 2 p. 100; métamyélocytes, 6 p. 100; myélocytes, 29 p. 100; promyélocytes, 8 p. 100; myéloblastes, 10 p. 100; lymphocytes, 7 p. 100.

Traitement. — Le 25 avril, une nouvelle cure d'uréthane est entreprise à la dose de 3 grammes par jour.

La splénomégalie régresse légèrement et la température baisse. Parallèlement, la leucocytose diminue rapidement tandis que les cellules jeunes tendent à disparaître.

Sur les différents frottis, on trouve de nombreuses cellules présentant des signes de souffrance (homogénéisation de la chromatine, contours flous du noyau).

Les myélocytes et les métamyélocytes sont de taille monstrueuse.

Les polynucléaires sont vieillis, avec des noyaux très segmentés et de grosses vacuoles dans leurs cytoplasmes.

La plupart des éléments contiennent des granulations basophiles d'assez petite taille.

Ces altérations cellulaires se rencontrent plus fréquemment à mesure que baisse le chiffre leucocytaire.

Le 13 mai, on arrête le traitement par l'uréthane.

A cette date, la numération indique : 28.000 blancs, avec : polynucléaires neutrophiles, 61 p. 100; métamyélocytes, 5 p. 100; myélocytes, 25 p. 100; myéloblastes, 2 p. 100; lymphocytes, 5 p. 100; monocytes, 2 p. 100.

Cependant, l'état général reste stationnaire. La diminution de la splénomégalie est moins nette que lors de la première cure. La température n'est pas revenue à la normale.

Le 3 juin, on décide de soumettre le malade à la radiothérapie.

Sous son action, la leucocytose baisse avec rapidité et la formule ne contient bientôt plus que des polynucléaires adultes. Mais la plupart de ces polynucléaires sont dégénérés. Ils ont perdu la netteté de leurs contours. Leurs noyaux sont très découpés, à 5 et 6 lobes. Dans leur protoplasme, on trouve une poussière de granulations basophiles dispersées à la périphérie.

En même temps, l'état général du malade s'aggrave et une ascite se constitue progressivement.

Le 26 juin, en raison du chiffre atteint par la chute leucocytaire (8.400), de l'anémie, de l'ascite importante qui a déjà dû être ponctionnée, on décide de ne pas poursuivre plus longtemps la radiothérapie.

L'état du malade continue à empirer. L'asthénie devient extrême. De la dyspnée et des œdèmes apparaissent. L'ascite se reproduit rapidement après ponction. La leucocytose remonte à des valeurs élevées.

Le malade meurt fin juillet dans un état de cachexie avancé.

Observation II.

(Service de M. le Professeur Creyx.)

Mme D... (Armande), 60 ans.

Depuis juillet 1946, atteinte progressive de l'état général avec asthénie considérable, crises de tachycardie, état subfébrile.

En même temps, apparaissent des douleurs osseuses, diffuses, d'une grande violence.

La malade entre dans le service le 30 avril 1947.

Examen. — Malade asthénique, se plaignant de douleurs osseuses généralisées.

Température oscillant entre 37 et 38°. Tachycardie.

Splénomégalie moyenne, douloureuse.

Légère hépatomégalie.

Hématome spontané de la fesse gauche se reproduisant après ponction.

L'examen du sang montre une formule de leucémie myéloïde : leucocytose à 411.000, avec : polynucléaires neutrophiles, 43,5 p. 100; métamyélocytes, 16 p. 100; myélocytes, 27 p. 100; promyélocytes, 7,5 p. 100; myéloblastes, 3 p. 100; lymphocytes, 3 p. 100.

Anémie marquée : hématies à 1.790.000 avec 60 p. 100 d'hémoglobine.

Traitement. — Du 5 au 6 mai, uréthane à la dose de 3 grammes par jour (33 grammes au total).

La courbe leucocytaire paraît peu influencée pendant cette période. On note, par contre, une tendance nette de la formule au glissement vers les formes adultes.

Du 20 mai au 20 juin, la malade est soumise à 13 séances de radiothérapie à faible dose (50 r).

Dès les premières séances, chute brutale de la leucocytose aux environs de 100.000, avec disparition des myéloblastes, tandis que la courbe des hématies se relève et que la splénomégalie régresse.

Du 1er juillet au 5 août, reprise de l'uréthane à la dose de 2 grammes par jour (72 grammes au total).

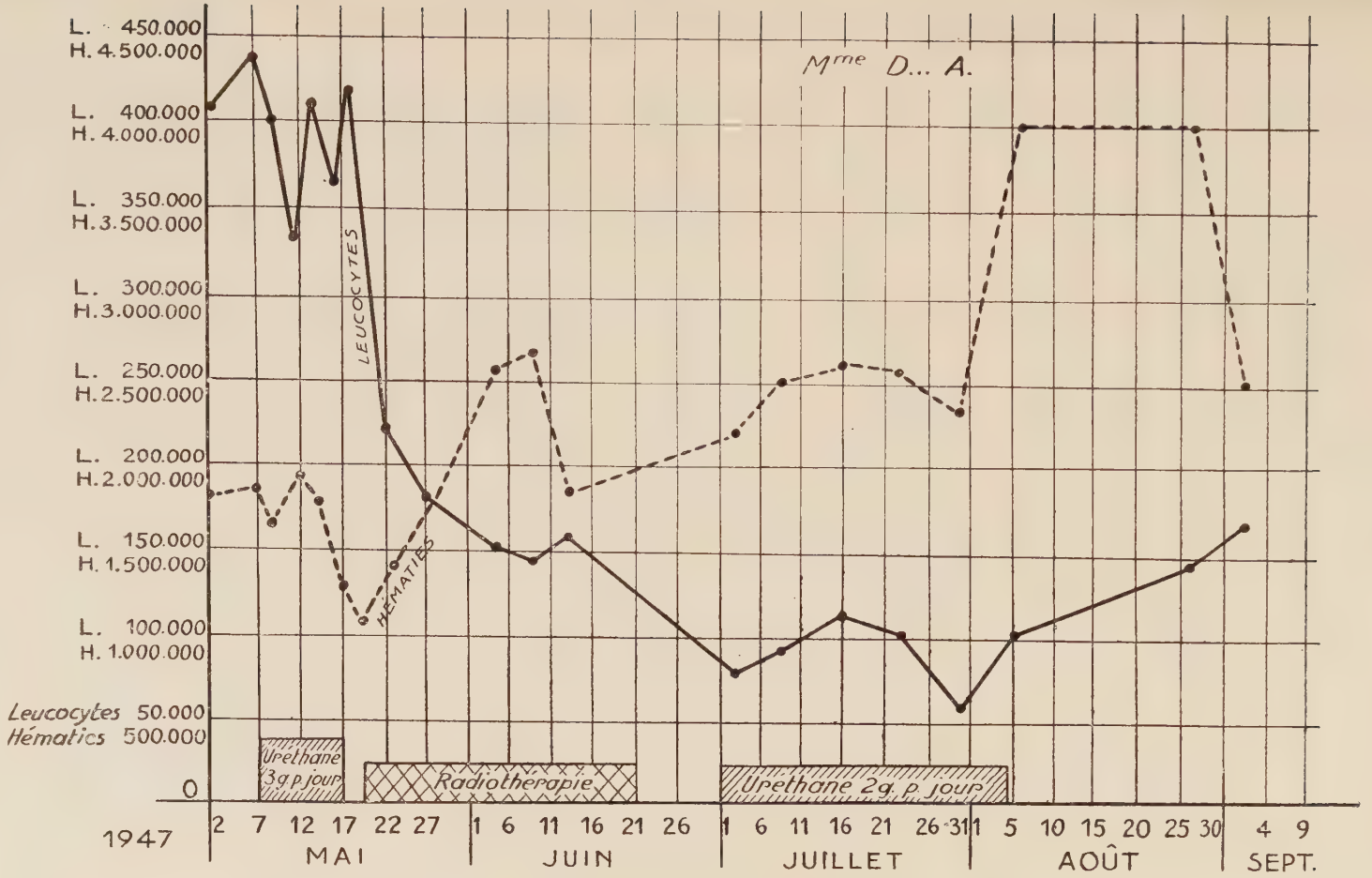
La courbe leucocytaire, après une remontée transitoire (112.500), se met à décroître progressivement. Le 30 juillet, elle atteint 61.200 avec 64 p. 100 de polynucléaires adultes. Puis, elle s'élève de nouveau malgré le traitement.

Arrêt de l'uréthane le 5 août.

Le 2 septembre (vingt-huit jours après la suppression de l'uréthane), la leucocytose est remontée à 163.800; la malade quitte le service à cette date. La formule montre : polynucléaires neutrophiles, 45 p. 100; métamyélocytes, 24 p. 100; myélocytes, 17 p. 100; promyélocytes, 14 p. 100. Hématies : 2.500.000.

La rate déborde à peine le rebord costal.

De septembre 1947 à août 1948, la malade suit un traitement


Mme D... A.
L. 450.000
H. 4.500.000
L. 400.000
H. 4.000.000
L. 350.000
H. 3.500.000
L. 300.000
H. 3.000.000
L. 250.000
H. 2.500.000
L. 200.000
H. 2.000.000
L. 150.000
H. 1.500.000
L. 100.000
H. 1.000.000
Leucocytes 50.000
Hématies 500.000
0
LEUCOCYTES
HÉMATIES
Uréthane 3g. p. jour
Radiothérapie
Uréthane 2g. p. jour
1947
2 7 12 17 22 27
MAI
1 6 11 16 21 26
JUIN
1 6 11 16 21 26 31
JUILLET
1 5 10 15 20 25 30
AOÛT
4 9
SEPT.

radiologique discontinu qui lui permet de mener une vie à peu près normale. Depuis sa sortie de l'hôpital, elle n'a plus pris d'uréthane.

Le 1er août 1948, son état général empirant, elle revient dans le service. A ce moment, elle est très asthénique et dans un état de maigreur considérable. Les douleurs osseuses se font plus intenses. La température oscille autour de 38°.

La rate a augmenté de volume et dépasse de 10 centimètres les fausses côtes. Il existe des adénopathies au niveau du cou, des aines et des aisselles.

L'examen du sang montre une leucocytose à 64.000 avec tendance au rajeunissement de la formule.

La malade est soumise à la radiothérapie.

Mais une transformation aiguë s'installe progressivement et la mort survient en une quinzaine de jours.

Observation III.

(R. Dupérié, P. Rumeau, R. Castaing, J. Carles.)

(Observation communiquée à la Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux, séances des 6 février et 25 juin 1948.)

Une femme de 44 ans, déprimée, asthénique, légèrement fébrile, est porteuse d'une rate volumineuse débordant à droite l'ombilic; son sang montre une anémie modérée et une hyperleucocytose à 98.000 éléments, dont 55 p. 100 de myélocytes immatures.

Dix séances de radiothérapie font tomber le chiffre des leucocytes à 1.500 au millimètre cube et disparaître les myélocytes; la rate régresse. Trois mois après, la leucocytose est de 22.400, dont 52 p. 100 de myélocytes; le pôle inférieur de la rate déborde de 4 centimètres.

Au sixième mois, leucocytose de 84.000 avec 29 p. 100 de myélocytes; l'anémie s'accroît (2.528.000); la rate déborde de 8 centimètres; dans le sang, les globulins sont peu nombreux; une avulsion dentaire a entraîné un saignotement prolongé. Cependant, l'état général est bon; les règles ont reparu deux fois depuis le

début; le gain de poids a été de 6 kilos. La radiothérapie est reprise sous surveillance.

Dès la quatrième séance, on constate (le 7 février 1947) un chiffre de leucocytes à 10.000 avec diminution considérable des myélocytes; la malade est assez fatiguée par le traitement : chaque séance provoque des vomissements.

La cure est interrompue. Dès le 6 mars, les leucocytes remontent à 46.000, alors que le chiffre des hématies est de 3.600.000; les myélocytes augmentent (39 p. 100), la rate déborde de 5 centimètres.

C'est alors que, devant les malaises consécutifs à la radiothérapie et l'intensité des réactions hématologiques qu'elle provoque, on entreprend le traitement par l'uréthane, par voie buccale (2 grammes par jour).

Après la prise de 20 grammes d'uréthane (28 mars), les leucocytes sanguins sont en augmentation (73.300), parmi lesquels les myélocytes ne sont qu'au taux de 22 p. 100; le taux des hématies est inchangé; le remède a été très bien supporté, à peine un malaise gastrique peu défini. La rate est sans changement; il n'y a pas de fièvre.

Nouvelle cure de 20 grammes d'uréthane (24 avril) : tolérance parfaite au remède; la malade se déclare enchantée, car elle redoutait les nausées et les vomissements provoqués par les rayons X.

Le sang montre une augmentation des hématies (4.440.000), une diminution appréciable des leucocytes (35.200), dont 26 p. 100 de myélocytes. Rate inchangée; pas de fièvre.

Le 11 juin, la malade a pris en tout 80 grammes d'uréthane; le remède, dans l'ensemble, a été bien supporté : quelques poussées fébriles éphémères ont été provoquées par des refroidissements; la malade a un peu maigri, mais son appétit revient. La rate a nettement diminué de volume; le sang montre un taux d'hématies légèrement en baisse, mais surtout une chute importante des leucocytes (6.000), dont 12 p. 100 de myélocytes.

Tout traitement est interrompu durant un mois; l'état général est excellent; la rate n'est plus palpable, elle est à peine percutable; le sang montre un taux d'hématies normal, les leucocytes

sont à 6.600 dont 5 p. 100 de myélocytes. La malade est très satisfaite, elle mène à la campagne une existence normale.

Le 5 septembre, trois mois après l'interruption du traitement, l'état de la malade est aussi bon que possible, elle a gagné 4 kilos de poids; les règles, absentes depuis février, ont reparu depuis deux mois. La rate est à peine palpable. Le sang montre, avec un taux d'hématies normal, une leucocytose de 39.000 avec 23 p. 100 de myélocytes.

Nouvelle cure de 40 grammes d'uréthane, à 2 grammes par jour : le taux de leucocytes est de 12.600 (hématies inchangées), avec 16 p. 100 de myélocytes. La rate n'est plus palpable.

En décembre, l'examen révèle 27.100 leucocytes avec 16 p. 100 de myélocytes.

En janvier 1948, la malade semble commencer une poussée nouvelle de sa maladie avec retour de la splénomégalie et augmentation de la leucocytose sanguine (31.000) et des myélocytes (42 p. 100).

On prescrit une nouvelle cure d'uréthane à 2 grammes par jour pendant dix jours.

A cette époque, la patiente avait quelques malaises digestifs; cependant, elle fit sa cure d'uréthane dans de bonnes conditions, sans trouble particulier. Neuf jours après la fin de la cure, le 19 février, la leucocytose sanguine était de 12.000; les globules rouges à 3.272.000, avec la formule leucocytaire suivante : polynucléaires neutrophiles, 83 p. 100; éosinophiles, 1 p. 100; basophiles, 1 p. 100; lymphocytes, 3 p. 100; myélocytes et métamyélocytes, 10 p. 100; myéloblastes, 2 p. 100.

Quelques jours après, la fièvre s'allume et pendant une vingtaine de jours, la température est élevée, dépassant 39°.

Le 10 mars 1948, la langue est saburrale avec constipation. Pas d'hémorragie, pas de purpura, pas d'hypertrophie ganglionnaire. La rate est grosse et déborde largement les fausses côtes; elle est indolore. Il existe une polypnée accentuée, *sine materiæ;* aucun trouble pulmonaire ni cardiaque ne l'explique. La fièvre est en plateau à 39°.

Leucocytose sanguine de 10.000 environ : polynucléaires neu-

trophiles, 74,69 p. 100; éosinophiles, 0,62 p. 100; lymphocytes, 4,32 p. 100; mononucléés, 7,42 p. 100; monomultilobés, 5,55 p. 100; myélocytes neutrophiles, 3,39 p. 100; métamyélocytes, 3,39 p. 100; promyélocytes, 0,61 p. 100. On compte une hématie nucléée pour 150 leucocytes. Les globulins sont en nombre normal; trois hématies granuleuses par champ. La valeur nucléaire des polynucléés neurophiles est de 284 p. 100; déviation à droite de l'image d'Arneth.

On prescrit 600.000 U. O. de pénicilline par jour et des extraits hépatiques.

Le 20 mars, l'état est stationnaire; la fièvre se maintient élevée malgré le traitement à la pénicilline. La malade pâlit, s'amaigrit; elle conserve une polypnée accusée qu'aucune lésion pulmonaire ne justifie. Hémoculture, séro-diagnostic de Widal et de Wright sont négatifs. La rate est volumineuse, pas d'hypertrophie ganglionnaire.

Examen du sang (sur lames). — La leucocytose ne dépasse pas 7.000 à 8.000. Polynucléaires neutrophiles, 75 p. 100; éosinophiles, 0,55 p. 100; lymphocytes, 2,77 p. 100; monocytes, 7,22 p. 100; monomultilobés, 2,22 p. 100; mastzellen, 3,88 p. 100; myélocytes neutrophiles, 4,41 p. 100; métamyélocytes, 1,11 p. 100; myéloblastes, 2,77 p. 100 (ces derniers éléments sont des cellules jeunes à noyau volumineux, arrondi, compact, hyperchromatique, nucléolé; mince bague protoplasmique irrégulière, très basophile). Les polynucléés neutrophiles ont, pour la plupart, un noyau altéré à contours flous, comme baveux, sans leur netteté habituelle.

Valeur nucléaire des polynucléaires neutrophiles, 3,35 p. 100, déviation très nette vers la droite de l'image d'Arneth.

Le 26 mars, tendance à l'aggravation. L'anémie s'accroît visiblement.

Examen du sang (sur lames). — Leucocytose faible, ne dépassant pas 4.000. Polynucléaires neutrophiles, 85 p. 100; lymphocytes, 5 p. 100; monocytes, 7 p. 100; mono-multilobés, 2 p. 100; grandes formes souches, 0,5 p. 100; hématies nucléées, 0,5 p. 100. Globulins en nombre normal; hématies granuleuses, 4 par champ.

Valeur nucléaire des neutrophiles, 295 p. 100. Les polynucléés neutrophiles présentent les altérations déjà notées.

Le traitement par la pénicilline est porté à 1.000.000 d'U. O. par vingt-quatre heures. La température se maintient élevée.

Le 30 mars, la température manifeste quelque tendance à la baisse, on note des oscillations entre 37 et 39°5.

La pénicilline est maintenue au même taux.

Le décès a dû survenir le 1er ou le 2 avril 1948.

Observation IV.

(Service de M. le Professeur agrégé Saric.)

C... (Hervé), 27 ans, cultivateur.

En mars 1945, fléchissement de l'état général avec asthénie, dyspnée d'effort, anorexie et amaigrissement.

Son médecin découvre une splénomégalie.

Un examen de sang fait porter le diagnostic de leucémie myéloïde : leucocytose à 48.500, avec : polynucléaires neutrophiles, 56, 2 p. 100. éosinophiles, 2,2 p. 100; basophiles, 1 p. 100; myélocytes, 26 p. 100; lymphocytes, 9,1 p. 100; monocytes, 5,1 p. 100.

Série de dix séances de radiothérapie en avril 1945.

Disparition de la splénomégalie et amélioration de l'état général. Leucocytose abaissée à 26.200 avec tendance à la maturation de la formule.

Persistance de l'amélioration permettant la reprise du travail pendant plus d'un an. Puis, récidive.

Deuxième série de dix séances de radiothérapie en août 1946.

Leucocytose à 58.000 avec 40 p. 100 de polynucléaires neutrophiles et 56 p. 100 de myélocytes.

Troisième série de séances de radiothérapie en février 1947.

Leucocytose à 8.700 avec 84 p. 100 de polynucléaires neutrophiles et disparition des formes jeunes. Nouvelle récidive.

Deux autres séries de séances de radiothérapie, l'une en juillet, l'autre en décembre 1947. Rémission se prolongeant jusqu'en avril 1948. A ce moment, leucocytose à 57.000 avec 98 p. 100 de myélocytes.

Le malade entre dans le service le 30 avril 1948.

Examen. — Sujet asthénique. Température oscillant autour de 38°.

Volumineuse splénomégalie atteignant la ligne médiane et descendant jusqu'à l'épine iliaque antéro-supérieure gauche.

Coexistence d'une hépatomégalie.

La formule sanguine montre une anémie marquée : hématies, 1.640.000, avec 30 p. 100 d'hémoglobine. Leucocytose à 232.000, avec : polynucléaires neutrophiles, 36 p. 100; éosinophiles, 1 p. 100; basophiles, 1 p. 100; métamyélocytes, 24 p. 100; myélocytes, 18 p. 100; promyélocytes, 10 p. 100; myéloblastes, 10 p. 100.

Traitement. — Le 8 mai, on entreprend un traitement à l'uréthane à la dose de 2 grammes par jour.

La splénomégalie régresse et la fièvre disparaît au bout d'une dizaine de jours.

Après une élévation passagère (267.000), la courbe leucocytaire se met à décroître très rapidement après une quinzaine de jours.

Le 7 juin, arrêt de l'uréthane (62 grammes au total). A ce moment, leucocytose, 40.000. Relèvement partiel de l'anémie (2.080.000 hématies).

La courbe leucocytaire continue à baisser après l'interruption du traitement, tandis que la diminution de la splénomégalie se poursuit.

La leucocytose se stabilise autour de 8.000 à 9.000 à partir du 18 juin.

Le 23 juin, il apparaît une fluxion articulaire au niveau de l'articulation tibio-tarsienne droite. En même temps, la fièvre réapparaît.

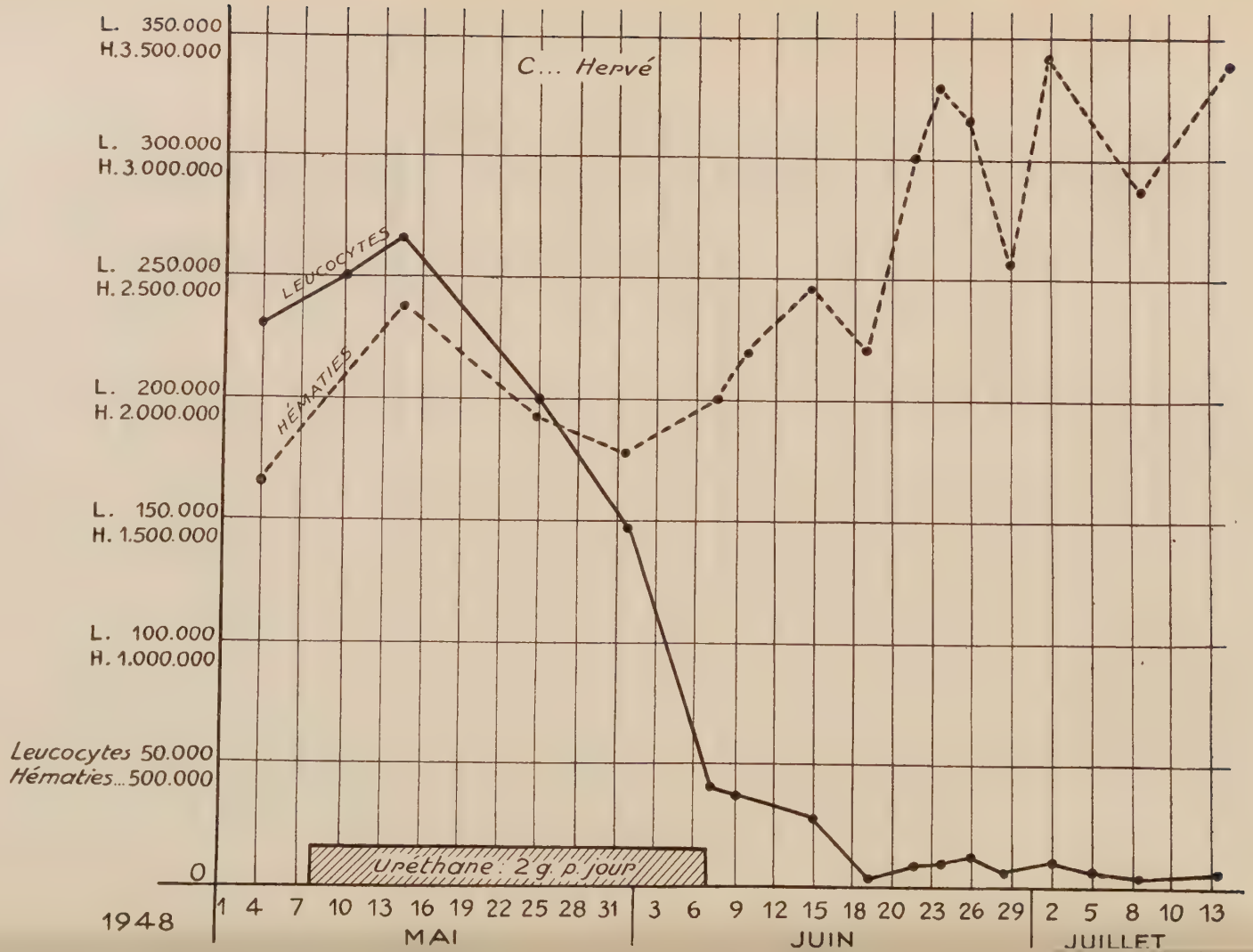
Pénicilline : 200.000 U. O., puis 400.000 U. O. par jour.

En quelques jours, la fluxion régresse et disparaît. La température redevient normale.

Le 27 juin, nouvelle fluxion articulaire au niveau du poignet droit et reprise de la fièvre.

Salicylate de soude. Disparition rapide de la fluxion et de la fièvre.

Uricémie et uricurie pratiquées à ce moment sensiblement normales.


C... Hervé
L. 350.000
H.3.500.000
L. 300.000
H. 3.000.000
L. 250.000
H. 2.500.000
L. 200.000
H. 2.000.000
L. 150.000
H. 1.500.000
L. 100.000
H. 1.000.000
Leucocytes 50.000
Hématies...500.000
0
LEUCOCYTES
HÉMATIES
Uréthane : 2 g. p. jour
1948
1 4 7 10 13 16 19 22 25 28 31
MAI
3 6 9 12 15 18 20 23 26 29
JUIN
2 5 8 10 13
JUILLET

Il est à noter qu'après chaque série de radiothérapie sont apparus de semblables phénomènes articulaires au niveau du cou-de-pied droit.

Le malade sort le 17 juillet avec un état général très amélioré. La rate déborde à peine les fausses côtes.

La leucocytose se maintient autour de 8.000. Polynucléose très élevée et disparition presque complète des formes jeunes. Anémie modérée (3.000.000 à 3.500.000 hématies).

Observation V.

(Service de M. le Professeur Dupérié.)

M... (Henri).

En août 1947, fléchissement de l'état général avec asthénie, amaigrissement, céphalée.

Pas de fièvre.

Depuis plusieurs années déjà, le malade se plaignait de douleurs osseuses localisées surtout aux membres inférieurs.

A la fin du mois d'août, tout rentre dans l'ordre et le malade jouit d'une bonne santé apparente jusqu'en octobre.

Le 12 octobre 1947, les troubles généraux réapparaissent.

Le 14 octobre, la fièvre s'installe à 39°-39°5.

Il entre dans le service le 1er novembre 1947.

Examen. — Malade asthénique, amaigri, au teint cireux.

Température oscillant autour de 39°.

Douleurs osseuses diffuses particulièrement nettes au niveau des deux membres inférieurs. Une radiographie révèle des signes d'ostéite condensante des os de la jambe.

Pas de splénomégalie.

Rares adénopathies non douloureuses.

Troubles du métabolisme phospho-calcique révélés par le laboratoire.

L'examen du sang montre une leucocytose à 40.800 avec formule de leucémie myéloïde et une anémie importante (hématies, 1.620.000; taux d'hémoglobine, 40 p. 100).

Pas de trouble de la crase sanguine.

Traitement. — Du 3 au 8 novembre : pénicilline, 500.000 U. O. par jour.

Du 9 au 12 novembre : pénicilline, 1.000.000 d'U. O. par jour.

Le 13 et le 14 : deux transfusions de 150 cm³ chacune.

Du 14 au 16 : uréthane à la dose de 3 grammes par jour (en tout, 9 grammes).

Chute rapide de la leucocytose, qui atteint 2.000 le 18 novembre, avec accentuation de l'anémie (hématies, 760.000).

Du 18 au 20 : reprise de la pénicilline, 1.200.000 U. O. par jour.

La fièvre persiste, l'état général empire, et le 20 le malade, mourant, est repris par sa famille.

Nous avons également soumis au traitement par l'uréthane deux malades atteints de leucémie lymphoïde chronique. L'échec a été complet dans les deux cas.

Nous n'avons pas eu plus de succès chez un malade présentant une poussée aiguë terminale au décours d'une leucémie myéloïde chronique.

Il s'agissait d'un garçon de 7 ans traité depuis trois ans par la radiothérapie, chez lequel s'installa, lors de son dernier séjour dans le service, une transformation aiguë.

A ce moment, l'uréthane fut sans action sur la fièvre comme sur l'hyperleucocytose, mais une splénomégalie énorme, déformant l'abdomen, fondit en deux à trois jours, sous l'influence du remède. L'évolution de l'affection ne fut cependant pas modifiée et la mort survint rapidement.

COMMENTAIRES

Observation I. — Un homme de 41 ans, atteint de leucémie myéloïde chronique évoluant depuis dix mois, entre dans le service. Une cure d'uréthane (30 grammes en douze jours) provoque le deuxième jour une ascension leucocytaire passagère (de 178.000 à 198.000).

Mais ce n'est qu'après une période de latence de plusieurs jours (huit jours environ) que les effets du traitement se manifestent :

— disparition de la fièvre;
— régression de la splénomégalie;
— chute de la leucocytose.

La formule montre en même temps une maturation accélérée des éléments avec apparition d'atypies cellulaires :

Les myélocytes et les métamyélocytes sont de taille anormale et leurs cytoplasmes semblent plus mûrs que leurs noyaux qui conservent une structure très jeune (chromatine lâche, persistance de nucléoles).

Certains polynucléaires sont altérés et présentent dans leurs cytoplasmes de nombreuses granulations méta-chromatiques et de grosses vacuoles.

Le rythme alarmant de cette chute leucocytaire (environ 20.000 tous les deux jours) entraîne l'arrêt de l'uréthane (la leucocytose est alors de 72.000). Cependant, la chute se poursuit jusqu'à 34.000.

Relèvement de l'anémie.

Puis la leucocytose s'élève de nouveau.

Une nouvelle cure d'uréthane (24 grammes en huit jours) est incapable à ce moment de s'opposer à la réascension leucocytaire. Le malade est adressé à la radiothérapie, qui amène une rémission à peu près complète de plusieurs mois.

La rechute s'installe ensuite et le malade revient dans le service.

A ce moment, une cure d'uréthane (54 grammes en dix-huit jours), suivie de plusieurs séances de radiothérapie, provoque une chute leucocytaire importante (jusqu'à 8.400), qui ne correspond pas à une amélioration sanguine et clinique.

On retrouve les altérations cellulaires, mais elles sont beaucoup plus marquées. De très nombreuses cellules présentent des signes de souffrance : leurs contours sont flous, et il se fait une véritable homogénéisation de leur cytoplasme et de

leur noyau. La plupart des éléments contiennent un grand nombre de granulations métachromatiques.

L'anémie ne manifeste aucune tendance à se relever. La splénomégalie reste peu influencée. L'état général s'aggrave. Une ascite se constitue, des œdèmes et de la dyspnée apparaissent et la mort survient rapidement.

En résumé, l'uréthane a eu dans ce cas une action sur la leucopoïèse et sur les signes cliniques. Il a été très bien toléré par le malade et n'a pas eu d'effet nocif sur la série rouge.

Mais il n'a pas permis de stabiliser le malade, résultat qui a été obtenu plus facilement par la radiothérapie.

Lors de la rechute, l'utilisation successive des deux méthodes s'est soldée par un échec complet.

Observation II. — Une malade de 60 ans, atteinte de leucémie myéloïde chronique évoluant depuis dix mois, entre dans le service avec une leucocytose très élevée (411.000).

Une cure d'uréthane (33 grammes en onze jours) provoque d'abord une élévation passagère de la leucocytose (437.000), qui n'est pas suivie cette fois d'une chute leucocytaire, mais seulement d'une tendance à la maturation des formes cellulaires. Elle n'a pas eu non plus d'influence nette sur les hématies ni sur la splénomégalie.

Devant l'importance des signes hématologiques, on a recours, sans plus attendre, à la radiothérapie.

On observe alors d'emblée une chute brutale de la leucocytose, accompagnée d'un accroissement de la série rouge et d'une régression de la splénomégalie.

Peut-être cette chute impressionnante résulte-t-elle de la sommation des deux traitements, comme cela a déjà été signalé par plusieurs auteurs.

Une nouvelle cure d'uréthane (72 grammes en trente et un jours), après avoir produit une remontée transitoire de la leucocytose (112.500), amène une baisse de peu de durée, bientôt suivie de la réascension leucocytaire, à laquelle le remède est incapable de s'opposer.

A partir de ce moment, et pendant près d'un an, la malade suit un traitement radiologique discontinu qui lui permet de mener une existence à peu près normale.

Mais une aggravation de la maladie la fait entrer de nouveau à l'hôpital, où elle meurt d'une transformation aiguë.

Dans ce cas, nous retrouvons certains caractères de l'action de l'uréthane : élévation de la leucocytose les premiers jours de la cure, tendance à la maturation de la formule; mais il manque la chute leucocytaire, la réduction de la splénomégalie et l'amélioration de l'état général. L'insuffisance des résultats a fait renoncer à l'uréthane au profit de la radiothérapie.

Il est à retenir que l'action des rayons X semble avoir été heureusement influencée par l'administration préalable d'uréthane.

Observation III. — Dans la première partie de cette observation (mars 1947 à janvier 1948), l'uréthane a eu une action thérapeutique tout à fait analogue à celle de la radiothérapie, et chez cette malade, particulièrement sensible et intolérante aux rayons, il a été parfaitement toléré. Pour obtenir ce résultat, la dose dut être suffisante : 20 grammes à 2 grammes par jour ont provoqué une augmentation des leucocytes; 40 grammes ont abaissé nettement la leucocytose (de 73.000 à 35.000); une nouvelle dose de 40 grammes a procuré une leucocytose normale (6.000); trois mois après, la leucocytose atteignant 39.000, une nouvelle cure de 40 grammes la réduisit à 12.000.

Par contre, dans la deuxième partie (janvier à avril 1948), l'emploi de l'uréthane s'est accompagné de troubles graves.

Quelques jours après le début d'une nouvelle cure d'uréthane à 2 grammes par jour, la fièvre s'allume.

Dès l'installation de cette hyperthermie et devant sa persistance, l'hypothèse d'une poussée de leucémie aiguë venant terminer l'évolution d'une leucémie chronique pouvait être soutenue. On peut considérer comme défavorables à ce diag-

nostic les faits suivants : absence d'hyperleucocytose remplacée par une leucopénie qui s'accroît jusqu'à la phase terminale; disparition progressive des formes myéloïdes immatures, métamyélocytes et myélocytes, qui, loin d'être remplacées par des formes plus jeunes, formes souches peu différenciées, rares sur les frottis, font place à des polynucléés de moins en moins nombreux en valeur absolue et de morphologie manifestement altérée. Dans le même temps, l'anémie clinique s'accroît sans qu'une réticulose appréciable ni un essaimage d'érythroblastes aient signalé un effort positif de rénovation sanguine.

L'absence de tout phénomène hémorragique et d'ulcération bucco-pharyngée est à noter et distingue ce cas des aleucies hémorragiques toxiques habituellement observées. Néanmoins, la leucopénie croissante, l'anémie progressive, semblent bien le fait d'une sidération des organes hématopoïétiques, dans la série rouge et dans la série granulocytaire, avec cette particularité que, dans cette dernière, ce sont les cellules jeunes, « immatures », qui disparaissent les premières, tandis que les cellules adultes sont relativement conservées. Peut-être ces particularités tiennent-elles à la faible dose de la substance médicamenteuse ingérée (20 grammes en dix jours), les troubles ayant débuté après une incubation d'une dizaine de jours.

Cette brutale et rapide terminaison d'un cas évoluant depuis un an de façon si favorable est une preuve des effets toxiques que l'uréthane est parfois capable d'exercer.

Observation IV. — Un homme de 27 ans, atteint de leucémie myéloïde chronique traitée depuis trois ans par la radiothérapie, entre à l'hôpital lors d'une nouvelle poussée de sa maladie.

Une cure d'uréthane à faible dose (2 grammes par jour), pendant un mois, provoque une amélioration remarquable : disparition de la fièvre, régression de la splénomégalie, chute leucocytaire jusqu'à des valeurs sensiblement normales, avec

disparition presque complète des formes jeunes et relèvement de l'anémie.

Le remède a été bien toléré pendant toute la durée de la cure.

C'est la réponse la plus favorable que nous ayons observée parmi nos malades traités par l'uréthane.

Il est intéressant de signaler que, dans chaque série de radiothérapie, la cure d'uréthane a été suivie de phénomènes articulaires. Il est possible qu'il s'agisse de manifestations locales de goutte succédant à une forte chute leucocytaire. Il y aurait peut-être là un argument en faveur de l'hypothèse de Todd (cf. étude du mécanisme d'action de l'uréthane).

Chez ce malade, nous avons obtenu avec l'uréthane des résultats tout à fait superposables à ceux fournis par les précédentes cures radiothérapiques à un moment où l'action de celles-ci paraissait s'atténuer.

Observation V. — Il s'agit, dans ce cas, d'une forme ostéopathique subleucémique, sans atteinte splénoganglionnaire nette de leucémie myéloïde chronique en poussée aiguë terminale.

L'action de l'uréthane a provoqué une sidération brutale et irrémédiable de la leucopoïèse et de l'érythropoïèse qui a entraîné la mort du malade.

Il semble que l'emploi de l'uréthane soit à éviter dans ces formes subleucémiques.

REVUE GENERALE

L'URETHANE DANS LES LEUCEMIES

Nous rappellerons dans une première partie la posologie et les divers modes d'administration de l'uréthane dans les leucémies. Nous décrirons également les troubles d'intolérance résultant de son emploi.

Nous envisagerons ensuite l'action de l'uréthane dans les différents types de leucémies :

1° Résultats dans les leucémies aiguës et subaiguës;

2° Résultats dans les leucémies chroniques,

d'abord dans la forme myéloïde, puis dans la forme lymphoïde.

Pour chacune de ces formes, nous diviserons notre étude en deux parties :

— les résultats favorables;

— les échecs.

En dernier lieu, nous rapporterons les accidents nocifs que l'uréthane peut provoquer au cours des leucémies et nous apprécierons la toxicité de cette médication.

I. — *Posologie.*

Modes d'administration. — Intolérance.

A. — Posologie.

Les auteurs anglais donnaient à leurs malades l'uréthane par la bouche, en potion. La formule suivante leur a donné satisfaction :

Uréthane	1 gramme
Sirop E. O. A.....	15 cc.
Eau chloroformée ..... q. s. p.	150 cc.

L'eau chloroformée étant destinée à lutter contre l'intolérance gastrique.

A cause de cette intolérance et aussi par crainte de provoquer l'apparition d'accidents toxiques graves, ils n'ont pas jugé possible d'administrer l'uréthane en quantités proportionnelles à celles injectées aux animaux de laboratoire.

Ils se sont limités en général à des doses comprises entre 2 et 5 grammes par jour, se guidant pour déterminer la posologie quotidienne et la durée de la cure sur la tolérance du malade et sur la vitesse de la chute leucocytaire.

Ils ont utilisé également la voie rectale lorsque l'absorption buccale s'accompagnait de troubles gastriques trop pénibles.

Les autres auteurs qui ont traité des leucémies par l'uréthane ont adopté une posologie voisine de celle des Anglais. Ils l'ont établie dans chaque cas en fonction des variations de la formule sanguine.

Le plus souvent, ils n'ont pas dépassé 6 grammes par jour, la moyenne oscillant autour de 3 grammes. Ils n'ont employé des doses plus élevées (8 et même 10 grammes) qu'exceptionnellement.

B. — **Modes d'administration.**

Ils ont recours non seulement à l'administration orale et rectale, mais aussi aux injections intraveineuses et intramusculaires.

Voie buccale. — Chez nos malades, nous avons prescrit l'uréthane en potion établie selon la formule anglaise.

Les autres potions utilisées ne sont, en général, que des variantes de cette formule.

Bousser et Coblentz font prendre à leurs malades un mélange à parties égales d'eau chloroformée et de sirop E. O. A. contenant l'uréthane en proportion telle qu'une cuillerée à soupe corresponde à 1 gramme de produit.

Aubertin se contente d'une simple solution d'uréthane dans l'eau chloroformée du Codex.

Tortori-Donati et Masure suppriment l'eau chloroformée pour ne pas introduire dans l'organisme de façon prolongée, même à petites doses, une substance capable d'exercer à la longue un effet nocif sur le tissu hépatique. Il leur semble d'ailleurs que l'uréthane dissous dans de l'eau additionnée de sirop E. O. A. ou seulement aromatisée à la menthe ou à l'anis est aussi bien toléré, parfois mieux, que la potion à l'eau chloroformée.

Ils administrent la médication, le soir, une heure au moins après les repas, en deux à trois prises espacées d'une demi-heure à une heure, certains malades ayant, en effet, signalé que l'absorption du produit trop peu de temps après les repas produisait des malaises digestifs.

A la formule anglaise, Storti et Mauri en substituent une autre plus complexe avec addition de vitamine PP (dans la proportion de 7,5 p. 100 d'uréthane et de 2,5 p. 100 de vitamine PP pour 100 grammes de potion) pour améliorer, disent-ils, la tolérance digestive et protéger le foie d'une éventuelle action toxique de l'uréthane. Par la suite, ils ont rejeté également l'eau chloroformée.

Hirschboeck prescrit l'uréthane en capsules de gélatine dosées à 0,5 g. Il enrobe ces capsules d'un revêtement ne se dissolvant que dans l'intestin lorsque les malades présentent des troubles gastriques.

Voie rectale. — Elle n'a été employée que pour pallier à l'intolérance résultant de l'absorption buccale :

— soit en lavements, l'uréthane étant dissous dans 100 grammes d'eau additionnée de XX gouttes de laudanum (Storti et Mauri);

— soit en suppositoires dosés à 0,5 g. d'uréthane; mais ils déterminent une irritation rectale qui ne permet pas leur utilisation prolongée.

Voies intraveineuse et intramusculaire. — Certains auteurs préconisent la voie intraveineuse, car, outre qu'elle permet

d'éviter l'intolérance gastrique, elle assure une action plus rapide et plus intense à l'uréthane.

Storti et Mauri emploient des solutions d'uréthane à 10 et 20 p. 100 dans du sérum physiologique, en ampoules de 5 à 10 cm³.

Ils n'ont jamais noté de réaction locale au niveau de la zone d'injection. Par contre, Bousser et Coblentz, qui ont eu recours également à ce mode d'administration, ont observé une sclérose veineuse intense avec des solutions à 10 p. 100. Ils pensent qu'on peut l'éviter par la substitution de sérum glucosé au sérum physiologique ou par l'emploi de solutions moins concentrées. En effet, Creskoff, avec des solutions au 1/100 et au 2/100, n'a jamais constaté d'atteinte veineuse.

La voie intramusculaire a été utilisée plus rarement. Les solutions sont les mêmes que pour les injections intraveineuses (à 10 et 20 p. 100 [Storti et Mauri]) ou plus concentrées (40 à 50 p. 100 [Hirschboeck]). Aucun signe d'irritation locale n'a été signalé.

C. — Intolérance.

Les principales manifestations d'intolérance provoquées par l'uréthane sont d'origine digestive : troubles gastriques surtout, avec anorexie, nausées et vomissements.

Ces troubles sont relativement fréquents.

Mais il existe tous les degrés dans leur importance.

Parfois, ils se limitent à une simple répulsion pour la potion ou à une légère diminution de l'appétit.

Parfois, ils sont plus accusés et se caractérisent par des nausées plus ou moins pénibles, accompagnées ou non de vomissements.

Parfois enfin, ils sont d'une intensité telle qu'ils nécessitent l'interruption immédiate du traitement. Cette éventualité est cependant rare.

Pour lutter contre cette intolérance gastrique, plusieurs moyens ont été employés.

Lorsqu'elle n'est pas trop sévère, il suffit quelquefois de

diminuer la posologie quotidienne pour la faire disparaître.

Mais, le plus souvent, il est nécessaire de recourir à l'administration parentérale, intramusculaire et surtout intraveineuse ou rectale.

Il est aussi possible de l'éviter tout en conservant la voie buccale par l'emploi de capsules à revêtement intestinal.

Malgré ces solutions, satisfaisantes dans la plupart des cas, les troubles digestifs peuvent persister et Hirschboeck l'explique en distinguant deux variétés de nausées et vomissements :

— Les uns sont dus à l'irritation gastrique locale. Ils sont alors précoces et on peut les supprimer en modifiant la voie d'introduction du médicament.

— Les autres sont d'origine centrale. Ils apparaissent plus tardivement (deux à trois semaines après le début du traitement) et ne sont pas évitables par les moyens habituels. Pour Hirchsboeck, ils résulteraient de l'emploi de doses trop élevées.

Dans quelques cas, l'intolérance se manifesterait également par de la diarrhée associée ou non aux autres signes digestifs.

Parmi les autres inconvénients provoqués par l'emploi de l'uréthane, on peut trouver :

— de la somnolence : cela n'a rien d'étonnant, étant donné les propriétés hypnotiques du produit; elle est cependant loin d'être constante:

— des malaises généraux avec sueurs abondantes et céphalées.

D'une façon générale, on peut dire que la tolérance de l'uréthane est satisfaisante aux doses thérapeutiques. Les troubles digestifs, quoique assez fréquents, cèdent le plus souvent à un mode d'administration approprié.

II. — *Résultats dans les leucémies aiguës et subaiguës.*

Parmi les malades traités à l'uréthane par les auteurs anglais, deux étaient atteints de leucémie aiguë, l'une était une forme myéloblastique, l'autre une forme lymphoblastique. L'échec fut complet dans les deux cas et les malades moururent rapidement. C'est à peine si une légère chute des myéloblastes s'était produite chez le premier.

Les autres auteurs qui ont éprouvé par la suite l'action de l'uréthane sur des leucémies aiguës ou subaiguës n'ont pas obtenu de meilleurs résultats, quel que soit le type de cellules souches en cause, myéloblastes, lymphoblastes ou monoblastes.

Ils ont constaté fréquemment des modifications importantes de la formule sanguine, résultant d'une chute souvent impressionnante des leucoblastes, mais jamais il ne s'est produit d'amélioration clinique appréciable.

Dans un cas de Storti et Mauri, qui reçut 8 grammes d'uréthane par voie intraveineuse en quarante-huit heures, apparut une chute leucocytaire intense (les cellules blanches passant de 80.000 à 3.000), atteignant presque exclusivement les cellules souches tandis que le nombre des polynucléaires, qui était déjà très faible, ne fut pas modifié.

Hirschboeck, dans 9 cas, vit le nombre des leucoblastes tomber sous l'action de l'uréthane à un niveau correspondant à une leucopénie sévère (dans 4 cas, il descendit bien au-dessous de 1.000).

Un comportement analogue de la formule sanguine se retrouve dans la plupart des observations qui ont été publiées; il s'y ajoute parfois une légère réduction de la splénomégalie ou une régression minime des adénopathies selon les cas; mais l'évolution de l'affection, fatale à brève échéance, n'a jamais été influencée.

On peut donc conclure définitivement à l'inutilité de la thérapeutique par l'uréthane dans les formes aiguës et subaiguës de leucémies.

Cette conclusion est également valable pour les poussées terminales aiguës au décours des leucémies chroniques.

Un malade, hospitalisé dans le service, nous en a fourni une preuve (cf. observations, p. 35).

III. — *Résultats dans les leucémies myéloïdes chroniques.*

A. — Résultats favorables.

Lorsque la réponse au traitement est satisfaisante, l'amélioration porte à la fois sur la formule hématologique, le médullogramme, la splénomégalie et l'état général.

1° Action sur la formule hématologique.

Nous envisagerons successivement les effets de l'uréthane sur la série blanche et sur la série rouge.

a) *Sur la série blanche.*

Il agit ici à la fois sur le chiffre total des leucocytes et sur les différents éléments de la formule leucocytaire.

— Le nombre des leucocytes présente, en général, une chute globale marquée, qualifiée de « dramatique » par les auteurs anglais. Cette chute s'établit cependant après un certain temps de latence, assez variable selon les cas et pendant lequel on assiste souvent à une augmentation passagère de la leucocytose. Ce clocher initial, signalé par Dustin, Storti et Mauri et d'autres, apparaît dans certains graphiques de Miss Paterson, qui ne le mentionne pas. Nous l'avons observé chez la plupart de nos malades : la leucocytose s'éleva dans un cas (obs. I) de 178.000 à 198.000 le deuxième jour du traitement; dans un second (obs. II), de 411.000 à 437.000 le deuxième jour, et dans un troisième (obs. IV), de 232.000 à 267.000 le sixième jour.

Ce comportement singulier, que l'on retrouve avec la radiothérapie, est d'interprétation assez difficile; Storti et Mauri pensent que la dose d'attaque a, peut-être, une certaine importance dans son apparition.

Chez un de leurs malades, qui reçut la première semaine du traitement 53 grammes d'uréthane par voie intraveineuse, la leucocytose augmenta de 168.000 à 400.000 le sixième jour.

Cette période de latence, accompagnée ou non d'un accroissement transitoire de la série blanche, est ensuite suivie de la chute parfois impressionnante du chiffre leucocytaire jusqu'à des valeurs sensiblement normales.

Dans notre observation I, après un temps de latence de huit jours, la chute des cellules blanches s'établit au rythme de 20.000 tous les deux jours, et la leucocytose passa de 198.000 à 34.000 (et cela malgré l'arrêt de l'uréthane lorsqu'elle atteignit 72.000); 30 grammes d'uréthane ont été suffisants pour produire ce résultat.

Dans notre observation IV, la leucocytose tomba de 267.000 aux environs de 8.000 à la suite de l'administration de 62 grammes d'uréthane en un mois.

Dans les cas rapportés par les auteurs anglais, la dose d'uréthane nécessaire pour ramener la leucocytose aux environs de 20.000, très variable selon les malades et selon le chiffre initial, est comprise entre 19 et 134 grammes et le résultat a été obtenu en un temps variant entre onze et trente-six jours, la moyenne étant de trente jours (à l'exception d'un cas où elle n'a pas atteint 20.000 après quatre-vingt-seize jours).

Storti et Mauri signalent que les chutes leucocytaires les plus satisfaisantes semblent se produire dans les cas récents, non traités ou soumis peu souvent à la radiothérapie. Ils établissent également un net rapport entre la voie d'introduction de l'uréthane et la vitesse de chute. Celle-ci serait particulièrement rapide lorsque le médicament est administré par voie intraveineuse.

— La formule leucocytaire est souvent très améliorée et tend à se rapprocher de la normale. Dans les cas qui répondent le mieux à l'uréthane, elle peut montrer la disparition complète de tous les éléments jeunes avec persistance cepen-

dant d'une polynucléose élevée. Cette éventualité est assez peu fréquente.

En général, on retrouve toujours un certain nombre de cellules anormales dans le sang, mais leurs variations établissent que les plus touchées par la chute leucocytaire sont les plus immatures.

En effet, la plus forte diminution est accusée par les myéloblastes et les promyélocytes. Ils ont même disparu dans la plupart des cas de Miss Paterson et dans deux des nôtres après la première cure d'uréthane (obs. I et IV), tandis que Tortori-Donati et Masure ont constaté leur persistance constante en petit nombre, malgré une leucocytose redevenue presque normale.

Les plus sensibles sont ensuite les myélocytes et les métamyélocytes.

Enfin, les polynucléaires adultes sont les plus résistants et voient, en général, augmenter leur pourcentage relatif.

Storti et Mauri, Tortori-Donati et Masure notent la fréquence d'un accroissement du pourcentage des basophiles (5 à 10 p. 100), alors que la formule est très améliorée par ailleurs. Nous l'avons observé chez un de nos malades à la suite de la première cure d'uréthane (obs. I).

Dustin souligne l'intérêt que l'on doit attacher aux variations des pourcentages des différents éléments immatures pour apprécier l'action profonde de l'uréthane. Ce sont ces variations, bien mieux que la chute leucocytaire globale, qui expriment le degré d'efficacité de la thérapeutique dans chaque cas.

Lorsque ces divers pourcentages deviennent presque nuls, il semble que le pronostic soit plus favorable; lorsqu'ils se modifient peu, on doit envisager une récidive rapide.

b) *Sur la série rouge.*

Les modifications leucocytaires s'accompagnent souvent d'une nette augmentation du taux d'hémoglobine et du nombre des hématies. Elle s'est produite dans plusieurs de nos cas (obs. I, III et IV).

La plupart des autres auteurs ont fait également cette constatation.

Miss Paterson a vu chez 13 malades le taux d'hémoglobine s'accroître d'environ 16 p. 100 dans dix cas, rester inchangé dans un et tomber dans deux.

Tortori-Donati et Masure ont noté son relèvement sept fois dans huit cas.

Storti et Mauri, qui ont observé un comportement plus variable de la série rouge, ont pensé qu'il était lié à la valeur initiale de l'hémoglobine.

Lorsque cette valeur est satisfaisante avant le traitement, elle augmenterait presque toujours, tandis que lorsqu'elle est déjà fortement compromise, elle resterait stationnaire ou manifesterait même une certaine diminution.

Mais un tel critère n'a pas un caractère d'absolue régularité.

Il semble d'ailleurs que cet accroissement des valeurs érythrocytaires soit relatif et fonction de la plus ou moins grande inhibition de la leucopoïèse pathologique par la thérapeutique.

Ce relèvement de la série rouge, si fréquent qu'il soit, n'est cependant pas constant, et il ne faut pas en conclure que l'uréthane ne peut exercer d'effet nocif sur l'érythropoïèse. Plusieurs observations, rapportant son atteinte parfois sévère, ont déjà été publiées (cf. obs. III et chap. « Toxicité de l'uréthane »).

Il ne faut donc pas négliger d'effectuer une stricte surveillance de la formule sanguine, et il n'est pas inutile, lorsqu'il existe déjà une anémie marquée, d'associer à l'uréthane un traitement classique au fer et aux extraits hépatiques et, si nécessaire, des transfusions.

— Le comportement des plaquettes au cours du traitement par l'uréthane n'a été suivi que dans un petit nombre de cas.

Pour Tortori-Donati et Masure, il serait assez variable. Dans un cas, leur taux a présenté de légères modifications

non significatives, passant de 624.000 à 568.000 le cinquante-quatrième jour, et à 780.000 le soixante et unième jour. Dans un autre, il s'est élevé de 268.000 à 414.000 en cinquante et un jours. Dans un troisième, il a manifesté une chute temporaire au quarante-neuvième jour (de 206.000 à 96.000), suivie de réascension le quatre-vingt-quatrième. Chez un sujet réagissant de façon médiocre à l'uréthane est apparue une thrombopénie franche.

Videboeck a également observé dans un cas une thrombopénie modérée.

Il faudrait des investigations plus poussées pour pouvoir tirer des conclusions de ces variations thrombocytaires.

Les tests hémogéniques (temps de coagulation, temps de saignement et signe du lacet) suivis chez les malades de Tortori-Donati et Masure n'ont pas présenté de modifications sensibles.

2° Action sur le médullogramme.

Au cours de leurs travaux, les auteurs anglais n'ont pas utilisé la ponction sternale. Les premiers à se livrer à une étude systématique de la moelle osseuse ont été Tortori-Donati et Masure, suivis par Dustin, Storti et Mauri...

Chez les malades réagissant favorablement au traitement, ils ont constaté des modifications souvent importantes de l'image médullaire, portant à la fois sur le rapport granulopoïèse/érythropoïèse, fortement dévié de la normale avant le traitement par la prédominance des éléments blancs et sur les différentes cellules de la lignée granuleuse.

Les résultats ont été, dans l'ensemble, les suivants :

— abaissement avec tendance à la normalisation plus ou moins complète du rapport granulopoïèse/érythropoïèse;

— tendance à la maturation de la lignée granuleuse.

Les pourcentages des diverses catégories d'éléments myéloïdes se rapprochent d'une composition plus normale à la

suite d'une diminution des myéloblastes et des promyélocytes en faveur des métamyélocytes et des granulocytes.

Tortori-Donati et Masure ont étudié les variations du médullogramme chez deux de leurs malades : dans le premier cas, le plus favorable, le rapport G/E s'est abaissé de 19,5 à 5,41 au cinquantième jour (normalement 2 à 3). En même temps, survenait une réduction du taux des myéloblastes (rapportés aux seuls éléments myéloïdes) de 0,84 p. 100 avant le traitement à 0,71 p. 100 le cinquantième jour, les myéloblastes à grains azurophiles passant de 7,36 à 5,21 p. 100, tandis que la proportion des polynucléaires neutrophiles augmentait de 29,5 à 55 p. 100. Dans le second, où la réponse fut plus traînante et moins régulière, les chiffres trouvés ont été les suivants : diminution du rapport G/E de 25,3 à 10,1 au quarante-quatrième jour; avant le traitement, myéloblastes, 0,41 p. 100; myéloblastes à grains azurophiles, 4,36 p. 100; polynucléaires neutrophiles, 46,8 p. 100, et le quarante-quatrième jour, myéloblastes, 1,53 p. 100; myéloblastes à grains azurophiles, 4,36 p. 100; polynucléaires neutrophiles, 47,3 p. 100.

En ce qui concerne la série rouge, le pourcentage des éléments non hémoglobinifères (proérythroblastes + érythroblastes basophiles), rapporté à 100 érythroblastes, s'est comporté comme suit :

— Cas I : Avant traitement, 15 p. 100; le 50e jour, 21 %.

— Cas II : Avant traitement, 29 p. 100; le 44e jour, 25 %.

Ce pourcentage étant égal en moyenne à 6,5 p. 100 chez les sujets normaux et ne dépassant pas chez eux 10 à 11 p. 100 (de Wundt), on voit que la maturation de la série rouge peut continuer à être troublée malgré l'amélioration de la formule blanche.

Les auteurs ont été frappés par le nombre des mégacaryocytes dans le cas I au cinquantième jour, ce qu'il y a lieu de rapprocher de l'élévation des plaquettes sanguines observée à ce moment.

Dustin a noté également l'amélioration de la formule médullaire chez plusieurs de ses malades. Chez l'un d'entre eux, elle a été telle que la moelle avait perdu tout aspect leucémique (parallèlement à la disparition des cellules anormales dans le sang), et il cite un cas semblable de Rohr pour lequel il était devenu impossible de porter le diagnostic de leucémie à l'examen du médullogramme.

Les autres cas ont été moins favorables; dans un, le rapport G/E s'est abaissé de 10,2 à 2, la normalisation de la moelle étant presque complète à l'exception d'un nombre assez élevé de granulocytes immatures; dans un second, le rapport G/E a varié de 10,7 à 4, le sang ne contenant plus de cellules jeunes; dans un troisième, le rapport G/E n'a été que peu diminué (5,3 à 4,7), tandis que de nombreux éléments immatures persistaient dans le sang.

Storti et Mauri ont fait des constatations analogues sur les frottis médullaires de leurs malades.

Par contre, Moeschlin a soutenu que le médullogramme était peu modifié par le traitement. Mais son étude n'a porté que sur un seul cas de leucémie myéloïde où la réponse à l'uréthane a vraisemblablement été peu satisfaisante; il existait encore dans le sang, malgré l'amélioration subjective, la réduction de la splénomégalie et la chute importante de la leucocytose, un pourcentage élevé de cellules jeunes (35 p. 100). Il n'a noté dans la moelle qu'une légère diminution des éléments immatures, tandis que la lignée érythropoïétique présentait cependant un net accroissement.

Il semble donc que, d'une façon générale, il y ait presque toujours une amélioration appréciable de l'image médullaire dans les cas qui réagissent favorablement à l'uréthane, et Dustin insiste sur l'utilité du médullogramme pour déterminer l'étendue de l'inhibition de la leucopoïèse pathologique sans que sa normalisation presque complète permette toutefois de conclure qu'il n'y aura pas rapidement rechute.

3° Action sur la splénomégalie et l'état général.

Le volume de la rate hypertrophiée est presque toujours réduit dans de grandes proportions sous l'influence du traitement.

Il est exceptionnel de rencontrer, même dans les cas les plus défavorables, une splénomégalie que l'uréthane ne modifie pas à un moment ou à un autre. Les auteurs anglais signalent même chez certains de leurs malades le retrait sous l'arcade costale de rates énormes, emplissant auparavant tout l'abdomen.

Les autres auteurs ont rarement observé un tel comportement.

Deux de nos malades présentaient des rates particulièrement volumineuses. Après une cure d'uréthane, la rate débordait à peine les fausses côtes chez l'un (obs. IV) et diminuait de moitié seulement chez l'autre (obs. I).

Le plus souvent, il persiste une splénomégalie moyenne, très appréciable à la palpation, mais parfaitement supportée par le malade, les signes de compression splénique (dyspnée, œdèmes) s'amendant rapidement.

Il existe, en général, un parallélisme assez étroit entre les variations de volume de la rate et les modifications du nombre des éléments immatures du sang.

— L'action sur l'état général est également remarquable.

Nous avons observé sa nette amélioration après une cure d'uréthane dans plusieurs de nos cas (obs. I, III, IV).

Lorsque la formule sanguine se rapproche de la normale, le malade éprouve une sensation de bien-être à laquelle le pouvoir sédatif de l'uréthane n'est peut-être pas complètement étranger.

Cette amélioration subjective s'accompagne, en général, de la disparition de la fièvre et des céphalées, s'il en existe.

L'asthénie, qui est un signe presque toujours accusé par les leucémiques, cède à son tour.

L'anorexie fait place à un appétit souvent excellent, et la

courbe de poids ne tarde pas à suivre une marche progressivement ascendante.

4° Evolution.

Lorsque la réponse à l'uréthane a été satisfaisante au point de vue hématologique et clinique, l'amélioration produite va persister un certain temps pendant lequel le malade s'estime guéri; il peut parfois reprendre son travail et même fournir des efforts assez importants. L'état général est bon. Il n'y a plus de température, le poids se maintient, la rate est légèrement palpable au-dessous des fausses côtes. Quant au sang, aussi amélioré qu'il soit, il n'est pas absolument normal; le chiffre leucocytaire peut être normal, légèrement élevé ou même un peu abaissé, mais toujours la formule est modifiée dans le sens d'une polynucléose relative, avec disparition apparente ou réelle des myélocytes.

Mais cet état d'équilibre relatif est transitoire. Pas plus que les autres agents, l'uréthane ne possède d'action curatrice définitive et, si les effets palliatifs sont souvent appréciables, il ne peut cependant produire que des rémissions.

Ces rémissions sont d'une durée variable, assez brèves en général, l'action du médicament s'épuisant assez vite après l'arrêt du traitement; elles ne paraissent pas dépasser quelques mois, pas plus de six pour les auteurs anglais, deux à trois pour Dustin. Il semble qu'elles soient moins prolongées que celles obtenues avec la radiothérapie.

La rechute s'installe alors, souvent rapidement, en quelques semaines. Tantôt c'est l'examen hématologique qui la révèle, montrant la réapparition en grand nombre de cellules immatures dans le sang, avec accroissement progressif du chiffre leucocytaire; tantôt c'est l'augmentation de volume de la rate ou l'atteinte de l'état général qui attire l'attention du malade.

Une nouvelle cure d'uréthane peut amener une seconde rémission, plus lentement toutefois, et avec des doses plus élevées.

Il est difficile de prévoir combien de rémissions pourront être ainsi obtenues, mais il semble qu'à l'occasion de chaque rechute l'affection devienne de moins en moins sensible à la thérapeutique.

L'existence de cette uréthano-résistance acquise qui finit par être complète n'a rien de surprenant lorsqu'on considère le comportement identique de la leucémie myéloïde chronique vis-à-vis de la radiothérapie.

Storti et Mauri, Moeschlin, préconisent pour s'opposer à la récidive, une fois réalisée une première amélioration clinique et hématologique, de prolonger l'action de l'uréthane par une cure d'entretien continue, à petites doses (en moyenne 1 gramme tous les jours ou tous les deux jours), en effectuant un contrôle de la formule sanguine tous les quinze jours.

Dans leur publication, Storti et Mauri rapportent que chez un de leurs malades la leucocytose se maintenait déjà depuis trois mois aux environs de 7.000 grâce à l'ingestion d'une seule cuillerée à soupe d'une solution d'uréthane (environ 1 gramme) à jour passé.

Il ne semble pas possible encore de déterminer pendant combien de temps on peut ainsi maintenir la rémission.

B. — Echecs.

Les leucémies myéloïdes chroniques qui répondent d'une façon satisfaisante à l'uréthane sont les plus nombreuses. On peut trouver cependant tous les degrés dans l'amélioration produite.

Parfois cette amélioration est remarquable, à la fois au point de vue clinique et hématologique, donnant aux malades l'illusion d'être guéris pendant la durée de la rémission.

Parfois elle n'est qu'incomplète, se limitant à une modification favorable et à une régression partielle des signes cliniques.

Parfois, enfin, elle peut être à peu près nulle, et la maladie

poursuit son évolution inexorable malgré la continuation du traitement.

Cette dernière éventualité semble assez rare dans la forme myéloïde.

Cependant, dans leur publication, les auteurs anglais signalaient déjà que, pour deux malades (sur un total de 18 leucémies myéloïdes chroniques), chez lesquels la réponse à l'uréthane avait été insuffisante, ils avaient dû avoir recours aux rayons X.

Dans un de nos cas (obs. II), l'administration d'uréthane ne s'est accompagnée d'aucune amélioration clinique et sanguine (si ce n'est une tendance à la maturation de la formule) et le médicament fut abandonné au profit de la radiothérapie.

Dustin également a observé un échec analogue. Il rapporte l'observation suivante :

Malade âgé de 53 ans chez lequel l'uréthane avait amené une transformation tout à fait favorable de la formule sanguine. La leucocytose était presque normale lorsque la formule se mit à évoluer en sens inverse. Le chiffre leucocytaire, malgré l'administration d'uréthane, s'élevait aussi vite qu'il était descendu. L'uréthane fut interrompu et la leucocytose redevint très élevée. Le malade fut de nouveau soumis au traitement par la radiothérapie. Il semble, dans ce cas, que les cellules leucémiques soient devenues résistantes à l'uréthane.

Storti et Mauri citent plusieurs de leurs malades qui n'ont à aucun moment été améliorés par l'uréthane, malgré une chute variable des leucocytes. Mais, dans ces cas, l'échec semblait normal si l'on considère qu'il s'agissait de cas anciens soumis déjà depuis deux à trois ans à la radiothérapie et qui entamaient le traitement dans un état presque cachectique avec une anémie importante et une splénomégalie énorme. Il paraît bien improbable, en effet, qu'à ce stade terminal de la maladie une méthode quelconque puisse donner des résultats satisfaisants.

Mais d'autres observations de cas récents, et s'étant toujours montrés insensibles à l'uréthane, ont été publiées.

Il existe donc, à côté de l'uréthano-résistance acquise qui apparaît au bout d'un laps de temps plus ou moins long, après plusieurs rémissions, une uréthano-résistance que l'on peut qualifier de « primitive » et qui caractérise les cas, malgré tout peu nombreux, qui sont d'emblée réfractaires au traitement.

IV. — *Résultats dans les leucémies lymphoïdes chroniques.*

A. — Résultats favorables.

Nous considérerons successivement l'action de l'uréthane sur la formule hématologique, le médullogramme, les adénopathies, la splénomégalie et l'état général.

1° Action sur la formule hématologique.

Nous envisagerons d'abord les effets produits sur la série blanche, puis sur la série rouge.

a) *Sur la série blanche.*

Les modifications portant à la fois sur le chiffre total des leucocytes et sur les différents éléments de la formule leucocytaire.

— Les leucocytes, après un certain temps de latence pendant lequel se manifeste parfois un accroissement transitoire de leur nombre, s'abaissent progressivement sous l'influence du traitement.

D'une façon générale, cette chute est moins nette et plus variable, exige des doses plus élevées et une plus grande durée pour atteindre une valeur satisfaisante dans la leucémie lymphoïde chronique que dans la leucémie myéloïde chronique. Parfois même, elle peut être insignifiante malgré une amélioration de l'état général et une régression des adénopathies.

Il semble que les éléments lymphoïdes soient moins sensibles à l'action de l'uréthane.

Chez les malades des auteurs anglais, les réponses de la leucocytose ont été très diverses.

Dans un cas, il a suffi de 8 grammes d'uréthane pour ramener le chiffre leucocytaire de 48.000 à 7.000. A l'opposé, 360 grammes d'uréthane ne l'ont pas réduit de façon appréciable.

Le temps mis par les leucocytes pour tomber aux environs de 20.000 a varié entre neuf et quarante-sept jours, la moyenne étant de vingt jours (excepté deux cas où ce chiffre n'a pas été atteint après cent cinquante-trois jours dans l'un et après trois mois dans l'autre).

— La formule leucocytaire présente également des modifications beaucoup moins marquées dans la forme lymphoïde que dans la forme myéloïde.

Certains auteurs même n'ont pas observé d'amélioration qualitative de l'image sanguine malgré les chutes leucocytaires importantes.

Dans les cas les plus favorables, il apparaît une réduction des éléments lymphoïdes, cependant leur pourcentage reste presque toujours très élevé.

Cette diminution paraît proportionnelle à la valeur lymphocytaire avant le traitement.

Les lymphoblastes, lorsqu'ils existent dans le sang, tendent en général à baisser et parfois disparaissent.

Miss Paterson a constaté leur présence avant le traitement dans cinq cas. Dans quatre d'entre eux, l'uréthane a provoqué leur disparition.

Chez les malades de Tortori-Donati et Masure, cet abaissement des lymphoblastes a été la seule modification de l'image sanguine.

Parallèlement à la chute des cellules lymphoïdes, il se produit une augmentation du pourcentage des polynucléaires.

Il s'est élevé dans 10 cas et est resté stationnaire dans un chez les 11 malades des auteurs anglais.

Aubertin l'a vu s'accroître dans 3 cas de leucémie lymphoïde et, dans l'un d'eux, il a atteint 52 p. 100.

Par contre, le chiffre absolu des polynucléaires se modifie de façon variable. D'après Miss Paterson, il augmenterait toutes les fois que sa valeur initiale est inférieure à 2.000.

Dans l'ensemble, les modifications leucocytaires sont beaucoup moins satisfaisantes dans la leucémie lymphoïde que dans la leucémie myéloïde. Malgré une chute leucocytaire variable, il persiste toujours une inversion caractéristique de la formule avec lymphocytose élevée.

b) *Sur la série rouge.*

Le taux d'hémoglobine et le nombre des hématies montrent des variations moins favorables que dans la leucémie myéloïde. Leur accroissement paraît moins fréquent, et lorsqu'il existe, il est souvent assez léger.

Il semble exister une relation entre les faibles modifications de la série rouge et l'inhibition beaucoup moins marquée de la leucopoïèse dans la forme lymphoïde. Le taux d'hémoglobine a augmenté 7 fois chez les 11 malades de Miss Paterson (il s'était élevé 10 fois dans 13 cas de leucémie myéloïde).

Les auteurs anglais attachent un certain intérêt à la numération des hématies et au dosage de l'hémoglobine au point de vue pronostic.

Les chances de succès seraient d'autant plus grandes que le taux initial d'hémoglobine est plus élevé (ils fixent même un taux critique de 55 p. 100) et qu'il augmente davantage sous l'influence du traitement.

Chez 6 de leurs malades, la valeur initiale de l'hémoglobine était supérieure à 55 p. 100, 5 d'entre eux étaient encore en vie lorsqu'est parue leur publication.

Chez 4 autres, elle était inférieure à ce chiffre, 3 étaient morts à la même date.

Encore plus que dans la forme myéloïde, il paraît utile, en cas d'anémie marquée, d'associer à l'uréthane un traitement adjuvant au fer et aux extraits hépatiques ainsi que des transfusions.

2° Action sur le médullogramme.

D'après les rares auteurs qui ont fait une étude un peu suivie de la moelle osseuse dans des cas de leucémie lymphoïde chronique, il apparaît que l'image médullaire ne présente que des modifications peu importantes, parfois insignifiantes sous l'action de l'uréthane. Elles sont beaucoup moins accusées que dans la forme myéloïde et se limitent seulement à une légère diminution des éléments lymphoïdes au profit des autres catégories cellulaires, malgré la chute parfois appréciable des leucocytes dans le sang.

Tortori-Donati et Masure rapportent que, dans le seul cas qu'ils ont étudié à ce point de vue, l'infiltration lymphoïde de la moelle n'a pratiquement pas varié après quarante-neuf jours d'uréthane, en rapport d'ailleurs avec l'insuffisante chute leucocytaire et les faibles variations qualitatives de l'image sanguine.

Moeschlin a suivi les variations médullaires chez deux de ses malades; malgré que le nombre des lymphocytes dans le sang soit tombé presque à la normale chez eux, les frottis du premier n'ont présenté qu'une légère diminution des cellules lymphoïdes, et ceux du second n'ont pas été modifiés.

Par contre, dans les deux cas, il a noté un accroissement de l'érythropoïèse caractérisé par l'augmentation des cellules polychromatophiles et des érythroblastes dans la moelle.

3° Action sur les adénopathies, la splénomégalie et l'état général.

Les modifications sanguines s'accompagnent, en général, d'une réduction plus ou moins rapide des adénopathies.

Les masses ganglionnaires régressent de façon variable, le plus souvent légère. En aucun cas, elles ne disparaissent complètement. Leur régression est presque toujours précédée d'une diminution de leur consistance.

La splénomégalie, qui est loin d'atteindre les dimensions considérables qu'elle présente dans les leucémies myéloïdes, diminue également.

L'amélioration de l'état général est souvent moins marquée que dans la forme myéloïde. Là aussi, le malade peut éprouver une sensation de bien-être sous l'action de la thérapeutique. L'asthénie diminue. L'appétit augmente et le poids reprend progressivement. La fièvre disparaît. Les œdèmes, s'il en existe, rétrocèdent.

4° Evolution.

Dans la leucémie lymphoïde, comme dans la leucémie myéloïde, l'action de l'uréthane est seulement temporaire.

Des rémissions satisfaisantes, au point de vue clinique et hématologique, sont moins souvent obtenues; mais lorsqu'elles se produisent, elles seraient peut-être de plus longue durée que dans la forme myéloïde.

Creskoff rapporte une rémission complète d'un an et une seconde de six mois.

Hirschboeck en cite un autre de dix mois.

La rechute, annoncée par l'accroissement de la leucocytose avec accentuation de l'anémie et réapparition de la fièvre ou par l'augmentation des adénopathies et de la splénomégalie, peut encore être jugulée par la thérapeutique.

Mais là aussi, apparaît, après un temps variable, une uréthano-résistance acquise.

Des cures d'entretien continues, à petites doses, ont été également proposées dans la forme lymphoïde pour s'opposer à la récidive.

B. — Les échecs.

D'une façon générale, les leucémies lymphoïdes chroniques réagissent moins favorablement à l'uréthane que les myéloïdes chroniques.

L'amélioration produite est fréquemment incomplète tant au point de vue hématologique qu'au point de vue clinique. Souvent même, elle peut être à peu près nulle et le nombre de cas d'emblée réfractaires au traitement semble assez élevé.

Parmi les malades des auteurs anglais, 4 sur 11 se sont montrés pratiquement insensibles à l'uréthane et ont dû être soumis à la radiothérapie.

Chez nos deux malades atteints de leucémie lymphoïde, chronique, l'administration d'uréthane n'a produit aucune amélioration (cf. observations, p. 36).

Dustin n'a obtenu aucun résultat favorable dans 5 cas de leucémie lymphoïde, traités même avec des doses élevées (près de 0,1 g. d'uréthane par kilo de poids).

Giraud, Cazals et Bertrand rapportent également une observation d'échec complet.

Il s'agissait d'une malade atteinte de leucémie lymphoïde apparue à l'âge de 88 ans et évoluant depuis huit mois. Elle n'avait pas été traitée par la radiothérapie. L'uréthane a été institué à la dose de 3 grammes par jour pendant trois mois). Le taux des globules blancs, qui atteignit le chiffre extraordinaire de 1.100.000, ne s'est pas considérablement amélioré, sauf à la fin où il a baissé à 640.000 sans que cette baisse corresponde à une amélioration clinique, bien au contraire, la malade, déclinant rapidement, fut reprise par sa famille.

Hirschboeck cite un autre cas :

Un malade atteint de leucémie lymphoïde fut admis à l'hôpital avec une hémiplégie du côté droit qui s'était développée rapidement deux semaines auparavant. Il avait été en bonne santé apparente jusqu'à cette date. La moelle sternale était fortement infiltrée de lymphoblastes et de lymphocytes avec de nombreuses vacuoles protoplasmiques. Il reçut de l'uréthane à la dose de 3 grammes par jour pendant cinquante-deux jours sans amélioration. La mort survint le cinquante-huitième jour après le début du traitement.

Des échecs identiques ont été observés par plusieurs auteurs (Mlle Fitzenkam et Voegtlin, Bénard et Rambert, Watkins).

Il apparaît, dans l'ensemble, que les cas d'uréthano-résistance primitive sont beaucoup plus nombreux dans la

leucémie lymphoïde chronique que dans la leucémie myéloïde chronique.

V. — *Toxicité de l'uréthane.*

L'uréthane, lorsqu'il n'était connu que pour son pouvoir hypnotique et sa propriété d'augmenter la solubilité des sels de quinine, était considéré comme une médication dépourvue d'action toxique (les doses importantes qu'on utilisait parfois — 3 à 4 grammes par jour dans les insomnies nerveuses — paraissent ne s'être accompagnées d'aucun trouble sérieux).

Actuellement, son emploi dans la thérapeutique des leucémies a prouvé que sa toxicité est loin d'être négligeable et exige une certaine prudence dans la conduite du traitement. Certaines publications récentes montrent, en effet, qu'il peut provoquer des accidents quelquefois très graves.

En premier lieu, à doses trop fortes ou trop prolongées administrées sans contrôle hématologique fréquent, l'uréthane peut, d'une part, transformer la chute leucocytaire qu'il produit dans les leucémies en leucopénie et même en une véritable agranulocytose et, d'autre part, exercer une action nocive sur la série rouge se traduisant par une anémie sévère. A l'extrême, il peut apparaître un tableau d'aleucie hémorragique avec coexistence d'anémie grave aiguë, de leucopénie intense et de thrombopénie.

Déjà, dans leur publication, les auteurs anglais signalaient qu'une atteinte profonde du système hématopoïétique était apparue chez deux de leurs malades : l'un a présenté, après une cure prolongée d'uréthane, une chute tardive et brutale des leucocytes et des hématies qui a nécessité des transfusions. Le rétablissement a pu être obtenu.

L'autre est mort avec des signes d'aplasie médullaire qu'ils ont attribués en partie à l'action du médicament.

Par la suite, plusieurs autres observations analogues ont été publiées.

Dans l'une des nôtres (obs. III), qui nous a été communi-

quée par M. le Professeur Dupérié, nous assistons à une véritable sidération des séries rouge et blanche ayant entraîné la mort du malade, et cela malgré les faibles doses d'uréthane utilisées (2 grammes par jour pendant dix jours) et malgré un strict contrôle hématologique.

Hirschboeck rapporte qu'il a été nécessaire de faire plusieurs transfusions à un de ses leucémiques pour remédier à la leucopénie et à l'anémie intenses produites par l'uréthane.

Webster cite un autre cas mortel :

Il s'agit d'un malade atteint de leucémie myéloïde chronique traitée d'abord avec succès par la radiothérapie. Au bout de six mois, l'uréthane fut utilisé à la dose de 3 grammes par jour, par voie buccale. Après onze jours, une inhibition sélective des cellules myéloïdes primitives fut observée; des examens hebdomadaires montrèrent une chute du chiffre des leucocytes, une élévation du taux des hématies et de l'hémoglobine et une diminution de la splénomégalie. Au bout de trente-neuf jours, après absorption de 117 grammes d'uréthane, apparurent des manifestations hémorragiques, alors que le chiffre des globules blancs était de 24.000 et le taux d'hémoglobine de 80 p. 100.

Malgré l'arrêt de la médication et l'administration de nucléotides de pentose, de pénicilline et de transfusions répétées, se développa une aleucie hémorragique avec chute verticale des leucocytes à 100 et des hématies à 2.900.000, ulcérations bucco-pharyngées, phénomènes hémorragiques, et le malade mourut le quatorzième jour d'hémorragie cérébrale.

Il semble que, dans ce cas, le traitement ait été beaucoup trop prolongé.

Hrubisko apporte deux nouveaux cas d'aleucie hémorragique.

Aubertin estime qu'en employant des doses plus faibles que celles qui ont été parfois utilisées et en les administrant de façon moins prolongée et même discontinue, sous contrôle hématologique rigoureux, on pourra, tout en arrivant à de bons résultats, éviter les accidents de leucolyse et d'éry-

throlyse brutales qui ont été, rarement il est vrai, observés par certains auteurs.

Cependant, malgré toutes ces précautions, de tels accidents peuvent parfois survenir. Notre observation III en est un exemple.

En dehors de l'atteinte grave du système hématopoïétique, l'uréthane a été rendu responsable d'autres accidents.

Il a été accusé de favoriser l'apparition précoce d'une transformation aiguë dans le cours des leucémies chroniques.

Storti et Mauri signalent à ce sujet le cas d'un de leurs malades traité déjà à plusieurs reprises par la radiothérapie, chez lequel, après une nette amélioration obtenue avec l'uréthane, il s'est développé une poussée aiguë avec accroissement important de la splénomégalie. La mort est survenue en quinze jours.

Dustin, également, publie l'observation suivante :

Un malade, atteint de leucémie myéloïde depuis au moins sept ans, chez lequel la radiothérapie ne produisait plus que des effets insignifiants, fut soumis au traitement par l'uréthane. Les résultats furent tout d'abord remarquables. Cependant, le myélogramme pratiqué en fin de cure montrait que le rapport granulopoïèse/érythropoïèse avait été très peu influencé. Le sang contenait aussi de nombreux granulocytes immatures. Une remontée rapide de la leucocytose s'installa bientôt. Une nouvelle cure ne parvint pas à la maintenir en échec et fut interrompue, le patient manifestant de l'intolérance gastrique.

Malgré un fléchissement léger du nombre total des leucocytes, la proportion des formes immatures ne fit que croître, et trois semaines après la cessation du traitement, le malade fut emporté par la prolifération aiguë des myéloblastes atypiques à cytoplasme très basophile et à noyaux souvent géants (68 p. 100 dans le sang et 86 p. 100 dans la moelle).

Giraud, Cazals et Bertrand rapportent un cas analogue :

Un de leurs malades, atteint de leucémie myéloïde, avait déjà été traité à deux reprises par les rayons X. La troisième poussée

avait résisté à la radiothérapie. Le traitement par l'uréthane a été institué (3 grammes par jour pendant un mois et demi).

Au début, se manifesta une certaine amélioration, le taux des leucocytes passant de 162.000 à 34.000, mais l'état général déclina, et, un mois et demi après, le malade fut emporté par une poussée aiguë.

Moeschlin observe aussi le même comportement dans un cas :

Il s'agissait d'une leucémie myéloïde soumise depuis quatre semaines au traitement par l'uréthane. La leucocytose était descendue de 190.000 à 10.000, mais il persistait encore 30 à 35 p. 100 de cellules immatures dans le sang. Une poussée paramyéloblastique terminale se développait trois mois après le début de la cure, entraînant la mort du malade.

Mais il ne faut pas oublier que cette transformation aiguë s'observe couramment chez les leucémiques traités par la radiothérapie. Elle peut même survenir chez des malades qui n'ont jamais été soumis à une thérapeutique (Aubertin, P.-E. Weil), et on a tendance actuellement à la considérer comme une évolution classique des leucémies chroniques.

Par conséquent, l'uréthane, comme les rayons X, s'il peut la favoriser, ne la crée pas de toutes pièces.

L'avenir montrera si cette éventualité est « normale » dans le cours de la maladie traitée par l'uréthane ou si la médication joue un rôle en déterminant son apparition plus fréquemment ou plus précocement.

Par ailleurs, l'uréthane, à doses élevées, pourrait avoir une certaine toxicité pour le foie.

Huggins rapporte le cas d'un malade atteint de cancer de la prostate sur lequel l'action du produit a été éprouvée et qui est mort de nécrose hépatique après l'absorption de 33 doses quotidiennes de 9 grammes d'uréthane.

Pour être complet dans ce chapitre concernant la toxicité de l'uréthane, il faudrait enfin rappeler certains faits observés chez les animaux.

Nettleship et Hensham (1943), et Henshaw et Meyer, ont montré que l'injection d'uréthane chez les souris augmentait le nombre des adénomes pulmonaires qui peuvent apparaître spontanément chez ces animaux. Cette augmentation étant proportionnelle à la quantité d'uréthane injectée, il ne paraissait pas douteux qu'il y avait une relation de cause à effet. Ce même fait fut confirmé par Jaffe.

Ces expériences furent reprises par Larsen et Henston et Jaffe (W.) et Jaffe (R.). Ces derniers provoquèrent la formation d'adénomes pulmonaires chez le rat. Tous ces adénomes sont de petites tumeurs qui ne subissent jamais la transformation maligne et, souvent, ne sont guère plus que des métaplasies glandulaires de l'épithélium alvéolaire. Jaffe (W.) et Jaffe (R.) ont aussi observé quelques hépatomes chez le rat uréthanisé. Il s'agit ici de tumeurs plus malignes, mais le petit nombre d'animaux utilisés ne permet guère de conclure que l'uréthane soit un agent cancérigène.

Rien n'indique d'ailleurs qu'il en soit ainsi chez l'homme.

On sait qu'il existe, en effet, une spécificité zoologique très marquée des substances cancérigènes les plus puissantes.

L'on peut cependant se rappeler les importantes découvertes de Haddow, montrant que les hydrocarbures cancérigènes inhibaient la croissance de tumeurs malignes chez l'animal, et ensuite que des corps inhibant certains cancers animaux s'avéraient eux-mêmes cancérigènes sur d'autres espèces. Il semble bien qu'il s'agisse d'une règle assez générale et ses conclusions troubleront sans doute plus d'une fois les essais de la chimiothérapie anticancéreuse.

En ce qui concerne l'uréthane, Jaffe (W.) et Jaffe (R.) pensent que leurs observations doivent être considérées comme un avertissement contre l'emploi thérapeutique prolongé de ce produit chez l'homme.

Que peut-on conclure de tout cela ?

— *L'atteinte du système hématopoïétique :* Si son existence est prouvée, elle n'a cependant été observée qu'assez rarement, et il paraît possible de l'éviter dans la plupart des

cas en ne donnant pas l'uréthane de façon trop prolongée et en effectuant un strict contrôle hématologique. Cependant, malgré ces précautions, elle peut parfois se produire (obs. III).

— *La transformation aiguë :* Rien ne prouve avec certitude le rôle de l'uréthane dans son apparition, puisque c'est ainsi que, classiquement, se terminent les leucémies chroniques.

— *L'action toxique sur le foie :* Elle paraît être le résultat d'une posologie excessive. Il n'en a d'ailleurs été rapporté qu'un seul cas.

— *L'action néoplasique éventuelle :* Elle semble assez improbable, n'ayant jamais été constatée chez l'homme, même avec les doses les plus élevées.

Il semble, par conséquent, que la toxicité de l'uréthane reste faible aux doses thérapeutiques et n'est pas une contre-indication à son emploi dans les leucémies.

PLACE DE L'URETHANE DANS LA THERAPEUTIQUE DES LEUCEMIES

Est-il possible, actuellement, de déterminer avec quelque précision la place future que l'uréthane est susceptible d'occuper parmi les agents utilisés dans le traitement des leucémies ? (1).

Les auteurs qui ont expérimenté cette nouvelle thérapeutique ont souvent envisagé la question de la valeur relative. La plupart estiment son apparition trop récente pour pouvoir donner une réponse définitive. Parmi ceux qui se sont prononcés avec plus de netteté, les désaccords sont nombreux.

Sans avoir l'ambition de trancher ce problème délicat, nous nous efforcerons d'apprécier la qualité des résultats obtenus ainsi que les avantages et les inconvénients de l'uréthane par rapport aux autres méthodes.

Nous essaierons de déterminer s'il ne possède pas des indications qui lui soient plus particulières, et nous considérerons également ses possibilités d'association.

Nous nous attacherons surtout à comparer sa valeur à celle de la radiothérapie et des traitements récents par les isotopes radio-actifs, les moutardes à l'azote et les œstrogènes de synthèse.

Nous passerons rapidement sur les agents de connaissance déjà ancienne, tels que l'arsenic, le radium, le thorium X, le benzol ou les sérums leucotoxiques qui se sont montrés inférieurs aux rayons X et qui sont plus ou moins délaissés actuellement.

---

(1) Nous ne nous préoccuperons, dans ce chapitre, que du traitement des leucémies chroniques, seules capables d'être améliorées par l'uréthane.

— L'arsenic, sous forme de liqueur de Fowler, est probablement le plus ancien procédé connu pour traiter les leucémies. Forkner fait remonter les premiers essais à Lissauer, en 1865. Il a été écarté à cause de sa toxicité. Cependant, quelques rares auteurs, comme Naegeli et Moeschlin, l'emploient encore.

— Le radium également a perdu de son intérêt, car maintenant les appareils qu'il nécessite, employés surtout contre le cancer, sont au moins aussi volumineux et aussi compliqués que les appareils producteurs de rayons X. Ils sont aussi moins nombreux et n'existent que dans de rares instituts de curiethérapie, ce qui limite leur utilisation, pour donner des résultats qui ne sont nullement supérieurs à ceux fournis par la radiothérapie.

— Le thorium X est un corps radio-actif de la famille du thorium, présentant la particularité d'être soluble dans l'eau et par conséquent injectable, mais il a l'inconvénient de perdre progressivement sa radio-activité à raison de 15 p. 100 par jour.

Malgré sa facilité d'administration et son efficacité certaine, il n'a pas supplanté les rayons X, les doses moyennes généralement employées (200 à 300 microgrammes par semaine). n'amenant pas une baisse leucocytaire assez rapide et les doses fortes (400 à 500 microgrammes) étant susceptibles de provoquer une chute notable des hématies.

Certains auteurs (Aubertin) lui conservent certaines indications assez restreintes : traitement intercalaire entre deux séries de radiothérapie ou traitement de début chez un malade trop affaibli pour supporter le transport dans un centre radiologique.

A ce point de vue, l'uréthane, médication courante et d'une grande simplicité d'administration, présente une nette supériorité pratique sur lui.

— Le benzol, ou plus exactement le benzène purifié (C_6H_6), est un produit simple, se prenant par la bouche, mais il a

l'inconvénient de présenter une toxicité élevée. La fréquence des accidents sanguins dus à l'anémie progressive et aux phénomènes hémorragiques qui peuvent survenir, la possibilité de troubles gastro-intestinaux graves et de néphrites hémorragiques avec des doses un peu trop élevées, l'ont fait abandonner surtout depuis que la connaissance du benzolisme professionnel est présente à l'esprit de tous les praticiens.

Quant aux sérums leucotoxiques, ils n'ont plus qu'un intérêt historique, leurs effets étant trop inconstants ou trop passagers pour être utilisables avec profit.

Uréthane et Radiothérapie.

Les auteurs anglais avaient suivi, en plus de leurs malades traités par l'uréthane, une série de leucémiques soumis à la radiothérapie classique. Ils ont été frappés par la grande similitude des résultats obtenus avec les deux méthodes.

Analogie d'action.

Les analogies entre les deux méthodes se retrouvent à la fois dans les modifications sanguines et cliniques et dans les temps nécessaires pour obtenir une réponse satisfaisante.

Toutes deux donnent des résultats moins satisfaisants et plus variables dans la forme lymphoïde.

Leur toxicité même présente de nombreux points communs.

Elles sont susceptibles de provoquer des accidents de leucolyse et d'érythrolyse allant jusqu'à l'aplasie du système hématopoïétique. Ces accidents, relativement rares avec l'uréthane, ne s'observent pas plus souvent avec les rayons X depuis que l'on a abandonné la radiothérapie massive ultra-pénétrante et que l'on tend à réduire les doses parfois trop élevées employées en téléröntgenthérapie.

Elles ont été également accusées de favoriser l'apparition précoce d'une transformation aiguë. Cette éventualité ne semble pas survenir plus fréquemment avec l'une ou l'autre méthode; elle est d'ailleurs considérée comme l'évolution normale de l'affection.

Valeur thérapeutique et avantages pratiques.

Il peut sembler difficile de déterminer celle des deux méthodes qui est supérieure à l'autre, d'autant plus que toutes deux ont été utilisées simultanément dans un grand nombre de cas.

Cependant, beaucoup d'auteurs conservent leur préférence à la radiothérapie. A leur avis, l'action de l'uréthane serait moins précise, les réponses seraient moins rapides et plus inconstantes, les rémissions produites moins complètes et plus courtes. En un mot, l'uréthane contrôlerait les leucémies moins efficacement que les rayons X.

Par contre, l'uréthane présente certains avantages pratiques appréciables.

C'est une médication courante et bon marché, de réalisation commode, permettant de traiter le malade à domicile. Son administration et le réglage des cures sont à la portée de tout praticien.

La radiothérapie, par contre, a un prix de revient élevé. Elle nécessite un appareillage compliqué que l'on ne trouve que dans les centres urbains et une technique délicate exigeant un spécialiste. Le malade doit se déplacer pour se faire traiter, et, si son état ne le lui permet pas, l'hospitalisation s'impose.

D'autre part, l'emploi de l'uréthane permet d'éviter le mal des rayons ou l'apparition d'une radiodermite.

Intérêt de leur association.

Une question importante est de savoir si la leucémie peut encore bénéficier d'une méthode lorsqu'elle a déjà été traitée par l'autre.

Selon les auteurs anglais, la radiothérapie préalable ne paraît pas intervenir dans l'efficacité ultérieure de l'uréthane.

Parmi leurs malades, plusieurs avaient déjà été soumis aux irradiations, la réponse à l'uréthane a été pourtant satisfaisante.

Storti et Mauri rapportent cependant que des cas anciens, en traitement radiologique depuis deux à trois ans, n'ont

semblé guère réagir à la thérapeutique malgré une chute leucocytaire variable. Mais il s'agissait de malades ayant entamé leur cure d'uréthane avec une anémie et un état cachectique tels qu'il semblait bien improbable qu'une amélioration puisse être obtenue par un procédé quelconque.

Inversement l'uréthane n'enlève rien de sa valeur à la radiothérapie employée ultérieurement, et même il est possible qu'il rende la maladie plus sensible à l'action des rayons X.

En effet, les malades de Paterson, qui avaient reçu antérieurement de l'uréthane, ont répondu de façon impressionnante à la radiothérapie.

Chez un de nos malades (obs. II) également, l'action des rayons X semble avoir été heureusement influencée par l'admission préalable d'uréthane.

Dustin, qui a noté un comportement analogue, rapporte l'observation suivante :

Un malade atteint de leucémie myéloïde chronique, qui avait subi, les trois années précédentes, trois traitements par les rayons X, a présenté une aggravation de sa formule sanguine après administration de 42 grammes d'uréthane en onze jours, les leucocytes passant de 224.000 à 276.000 et les hématies de 3.000.000 à 2.500.000. Etant donné l'apparition d'une intolérance gastrique, il fut décidé d'en revenir à la radiothérapie : trois irradiations de 50 r cutanées furent pratiquées sur trois champs spléniques et, en un mois, le pôle inférieur de la rate était devenu presque impalpable, tandis que la formule sanguine était : leucocytes, 18.200; hématies, 4.500.000; taux d'hémoglobine, 70 p. 100.

Or, au cours de la dernière irradiation de la région splénique, un an auparavant, une dose totale de 950 r (17 séances) n'avait abaissé la leucocytose qu'à 58.000.

Dustin signale à ce sujet que Hawkins et Murphy avaient constaté la plus grande radiosensibilité des rats sous narcose à l'uréthane.

Il semble, par conséquent, que l'association des deux pro-

cédés soit digne d'intérêt. Des traitements mixtes utilisant les deux agents soit simultanément, soit de façon alternée (séries de radiothérapie avec cures intercalées d'uréthane pour prolonger les rémissions ou pour renforcer l'action ultérieure des rayons X), permettront peut-être un meilleur contrôle de la maladie.

Par ailleurs, on pourra employer, souvent avec profit, une méthode lorsque la leucémie sera devenue insensible à l'autre.

Il existe, en effet, des cas devenus radio-résistants qui ont été améliorés par l'uréthane, et des cas uréthano-résistants qui ont bénéficié du traitement radiologique.

Cependant, cette possibilité de suppléance est limitée. En effet, lorsque l'affection évolue depuis longtemps, il arrive un moment où l'un des deux procédés ne peut plus remplacer l'autre.

Uréthane et traitements récents.

Isotopes radio-actifs.

Le plus utilisé parmi eux a été jusqu'ici le phosphore radio-actif ou P 32.

Il s'agit de phosphore rendu radio-actif grâce au bombardement par l'appareil de Lawrence, le cyclotron.

Son administration se fait, en général, par voie intraveineuse, mais il est également actif par voie buccale.

Introduit dans l'organisme, il se fixe particulièrement au niveau des os et des organes hématopoïétiques et permet ainsi de distribuer des radiations internes atteignant avec une certaine prédilection les zones de prolifération leucémique.

Les résultats qu'il donne dans les leucémies sont à peu près analogues à ceux obtenus avec la radiothérapie.

Il est capable de provoquer les mêmes accidents de leucolyse et d'érythrolyse Par ailleurs, les transformations aiguës sont aussi fréquentes avec les deux méthodes.

Si son efficacité n'apparaît pas supérieure à celle des

rayons X, il bénéficie d'une administration plus simple, et il permet d'éviter le mal des rayons et l'apparition d'une radiodermite.

Certains auteurs ont préconisé son association avec la radiothérapie : après une première amélioration réalisée par celle-ci, de petites doses de P 32 permettraient de maintenir la rémission pendant un temps considérable.

Cependant, malgré sa réelle valeur thérapeutique, il ne possède pas les avantages pratiques de l'uréthane.

Sa préparation est coûteuse et nécessite un appareillage spécial et une technique délicate. Jusqu'à maintenant il n'a été expérimenté que sur des malades groupés dans des centres de recherches. Peut-être, lorsque son introduction dans la pratique courante sera chose faite, aurons-nous là une méthode de traitement particulièrement satisfaisante.

Toutes ces considérations s'appliquent également aux autres isotopes radio-actifs, qu'il s'agisse d'or, de manganèse ou de sodium radio-actif, leur action étant identique à celle du P 32.

Moutardes a l'azote.

Ce sont des dérivés nitrés de l'ypérite.

Parmi eux, le plus couramment utilisé a été la méthylbis-chloréthylamine.

Il est administré par voie intraveineuse à la dose moyenne de 0,1 mg. par kilo de poids, tous les jours ou tous les deux jours, jusqu'à concurrence de 4 à 6 injections.

Son indication majeure est la maladie d'Hodgkin. Les résultats qu'il donne dans les leucémies sont beaucoup moins intéressants et paraissent inférieurs à ceux obtenus avec les rayons X.

C'est, d'autre part, une méthode d'application délicate à cause de sa tolérance médiocre et de sa toxicité élevée.

— Son injection détermine des réactions inflammatoires locales qu'on ne peut éviter qu'en employant une technique de perfusion intraveineuse.

Il peut provoquer par ailleurs :

— des *accidents généraux immédiats :* phénomènes de choc apparaissant une heure environ après l'injection et se manifestant par des frissons accompagnés de tachycardie et d'élévation thermique sans modification tensionnelle;

— des *accidents digestifs :* troubles gastro-intestinaux, qui sont pratiquement constants chez les malades traités par ce procédé;

— et surtout *des accidents hémotoxiques graves* qui surviennent après deux ou trois semaines et qui consistent en leucopénie avec granulopénie, anémie et thrombocytopénie pouvant aller jusqu'à l'aplasie médullaire.

Cette action nocive sur le système hématopoïétique est le grand danger de la méthode. Pour certains auteurs, elle contre-indiquerait son association à la radiothérapie.

Justin-Besançon, entre autres, déconseille formellement d'entreprendre un traitement par les dérivés ypérités moins de deux mois avant la fin d'une cure radiologique.

Il est possible que tous ces inconvénients fassent abandonner l'emploi des moutardes à l'azote dans les leucémies. Elles ne semblent d'ailleurs pas douées d'une valeur thérapeutique supérieure à celle de l'uréthane, qui, par contre, possède l'avantage d'une administration plus facile et d'une toxicité moindre.

Œstrogènes de synthèse.

On connaît l'action de certains œstrogènes de synthèse — et particulièrement du diéthylstilboestrol — sur quelques néoplasmes masculins, entre autres sur le cancer de la prostate.

Loeper, qui s'est beaucoup intéressé à cette question, a voulu rechercher cette action sur d'autres cancers et a, en particulier, obtenu des résultats dans un cas de myélome osseux plasmocytaire; puis, étendant son étude à d'autres

proliférations du tissu hématopoïétique, il a éprouvé l'action du diéthylstilboestrol dans les leucémies.

Il a employé cet œstrogène par voie buccale ou sous-cutanée à doses croissantes atteignant un chiffre très élevé.

Il a obtenu une amélioration spectaculaire à la fois clinique et hématologique dans un cas de leucémie myéloïde chronique. Dans quatre autres cas, les réponses ont été plus variables.

Il n'y a eu aucun résultat appréciable dans trois cas de leucémie lymphoïde chronique.

Malgré les doses utilisées (jusqu'à 1.050 mg. en trois périodes de deux semaines), il n'a constaté ni intolérance, ni apparition d'azotémie. Il insiste cependant sur la nécessité de surveiller le rein pendant le traitement.

Etant donné le petit nombre de cas traités par cette méthode, il n'est pas possible d'en tirer des conclusions utiles ni de comparer sa valeur à celle de l'uréthane. Il est néanmoins fort intéressant de signaler cette action inattendue d'un œstrogène, en attirant toutefois l'attention sur les doses considérables employées.

*
* *

INDICATIONS DE L'URETHANE

D'une façon générale, l'uréthane possède les mêmes indications que la radiothérapie.

Cependant, sa valeur thérapeutique ne paraît pas aussi satisfaisante que celle des rayons X ou des isotopes radioactifs; il a par contre, sur eux, une supériorité pratique incontestable.

— C'est un traitement de valeur des leucémies chroniques.

Son indication majeure est la forme myéloïde.

Son emploi dans la forme lymphoïde, où son action est beaucoup plus variable, a été discuté.

— Il peut être un traitement de début efficace et com-

mode; on pourra utiliser ensuite la radiothérapie lorsque les résultats seront insuffisants.

— Si l'on préfère avoir recours d'abord aux rayons X, l'uréthane peut être d'un appoint appréciable :

a) lorsque le malade sera devenu radio-résistant;

b) lorsqu'il sera atteint du mal des rayons ou d'une radiodermite;

c) lorsqu'il sera dans l'impossibilité de se rendre dans un centre de radiothérapie; par exemple, chez un leucémique habitant la campagne et absolument intransportable (atteinte profonde de l'état général, fièvre...), l'uréthane pourra produire une amélioration qui permettra son transport dans une ville pourvue des ressources radiologiques;

d) enfin, son association à la radiothérapie en cures alternées paraît pleine d'intérêt et peut permettre un meilleur contrôle de l'affection.

ETUDE DU MECANISME D'ACTION DE L'URETHANE

Ce problème est sans doute l'un des plus intéressants, mais aussi l'un des plus complexes qui se soit posé aux chercheurs ayant expérimenté l'uréthane.

Déjà, Haddow, dans ses travaux sur les tumeurs expérimentales des animaux et, avant lui, tous ceux qui s'étaient préoccupés de l'action cytologique des carbamates, avaient formulé certaines hypothèses.

Par la suite, lorsque l'uréthane prit place dans la thérapeutique des leucémies, Moeschlin surtout, mais aussi Storti et Mauri, Kelemen..., se sont attachés plus particulièrement à cette question.

I. — *Les premières hypothèses et les apports dus aux travaux de Haddow et Sexton.*

Quoique l'action inhibitrice sur la croissance de l'uréthane et de ses dérivés puisse être distincte de leur action narcotique, au début, les auteurs les ont associées dans l'étude de leur mode d'action.

Warburg, en 1910, constate que le phényluréthane ajouté à l'eau de mer contenant des œufs d'oursin s'oppose à la division de leurs cellules et de leurs noyaux, tandis que la consommation d'oxygène est à peine réduite. Cherchant l'explication de ce fait, il émet l'opinion que l'influence du phényluréthane et de ses dérivés est due à l'adsorption unimoléculaire du produit sur des surfaces catalytiques prenant part aux phénomènes d'oxydation.

Certains auteurs se sont élevés contre cette théorie. Il semble, en effet, improbable que l'action de l'uréthane puisse

être attribuée à une simple adsorption. D'ailleurs, cela ne suffit pas à donner une solution évidente à son mode d'action (Quartel).

Une autre interprétation essaie de ramener son pouvoir narcotique et son action empêchante sur les mitoses à une inhibition générale des déshydrogénases. Mais, là encore, s'élève contre cette théorie le fait que les concentrations nécessaires pour produire la narcose et pour provoquer l'arrêt de la croissance sont beaucoup plus basses que celles nécessaires pour inhiber les réactions enzymatiques.

Keilin et Hartree montrent que l'uréthane et d'autres narcotiques d'ailleurs qui, en présence de systèmes réducteurs biologiques, empêchent la réduction des composants *a*, a_3 et *c* du cytochrome, inhibent au contraire l'oxydation du composant *b*.

Ils suggèrent que l'action de l'uréthane consiste à produire la formation d'un complexe difficilement dissociable composé d'un déshydrogénase, d'un substratum et de cytochrome *b*, le rendant ainsi inaccessible à la partie du système qui donne une réaction avec l'oxygène.

Quartel avance l'opinion que l'inhibition de la respiration du tissu cérébral obtenue avec de basses concentrations de narcotique dans des conditions d'aérobiose n'est pas due à une concurrence de ce narcotique avec un substratum, mais à son affinité pour un composant spécial qui joue un rôle important dans le processus respiratoire complet de la cellule. La narcose se limiterait aux basses concentrations à l'action sur un composant tissulaire, qui est, peut-être, une flavoprotéine.

On peut noter à ce sujet que l' « activity system » de Fischer et Stern (portion de la respiration la plus sensible à l'inhibition) paraît être lié au maintien d'une mitose normale. En effet, quand il est supprimé électivement par des concentrations appropriées d'uréthane, il apparaît des images nucléaires anormales.

Johnston et ses collaborateurs, dans une étude plus spé-

ciale, montrent que le système luminescent de certaines bactéries possède une sensibilité caractéristique envers l'uréthane et qu'il est affecté dans une plus large étendue que la consommation totale d'oxygène.

Une autre hypothèse, des plus intéressantes, a été formulée par Todd. Celui-ci, considérant les récents travaux de Haddow et Sexton, suggère que l'uréthane agirait, peut-être, par une action « rivalisante » avec les amines naturelles prenant part à la biosynthèse des nucléotides.

La possibilité qu'il exerce ses effets en provoquant une déviation dans la synthèse des purines devient encore plus plausible lorsqu'on considère le problème du métabolisme des purines dans les leucémies, ainsi que certaines spéculations qui établissent une parenté entre les leucémies et l'uratose chez les sujets présentant une tendance latente à la goutte.

Haddow mentionne ici l'intérêt d'anciennes publications concernant ces questions. Entre autres, une étude de Moraczewski sur le métabolisme dans la leucémie chronique mettant en évidence une rétention marquée d'azote et de phosphore; également, des recherches analogues effectuées par White et Gowland Hopkins, qui pensent que, lorsqu'il se forme un grand nombre de cellules nouvelles (des myélocytes par exemple), la diminution de l'excrétion du phosphore vient de ce qu'il est retenu afin de pourvoir à la nucléine des éléments nouvellement formés.

Milray et Malcolm, dans une étude de l'excrétion chez les leucémiques et du métabolisme de la nucléine dans les granulocytes, constatent également que ces cellules retiennent plus de phosphore qu'elles n'en abandonnent; mais ils considèrent comme douteuse l'opinion selon laquelle l'excrétion plus faible du phosphore est due à sa rétention pour la synthèse de la nucléine des cellules néoformées.

Dans une étude ultérieure sur l'origine de l'acide urique, Plimmer, Dick et Lieb citent un travail d'Horbaczewski, qu'ils ont vérifié d'ailleurs, établissant une relation entre le

nombre des leucocytes du sang et l'élimination de l'acide urique. Chez un sujet normal, plus le chiffre leucocytaire serait important, plus l'élimination d'acide urique augmente, et, inversement, plus ce chiffre est faible, plus l'élimination d'acide urique diminue. Mais ces auteurs n'ont pas considéré, comme Horbaczewski, que les purines (provenant des noyaux des leucocytes) représentaient une étape de la formation de l'acide urique.

On peut rapporter ici la relation que l'on établit actuellement dans les leucémies entre l'excrétion d'acide urique et les variations leucocytaires. En général, l'excrétion quotidienne de l'acide urique s'élève couramment au-dessus de 1,5 g. et atteint parfois 3 grammes (normalement 0 g. 80) chez les leucémiques.

Mais il ne semble pas y avoir de rapport direct entre l'élimination d'acide urique et le degré de leucémie; en effet, la quantité d'acide urique est en rapport non avec le nombre de leucocytes en circulation, mais avec le nombre de leucocytes détruits, ainsi qu'il résulte des recherches de Beaujard et Rosenberger. L'augmentation de production de l'acide urique paraît fonction de la destruction des nucléines. De fait, les premières séances de radiothérapie s'accompagnent à la fois d'une baisse leucocytaire et d'une augmentation de l'excrétion urique. Il pourrait être intéressant de rechercher les variations de cette excrétion urique dans les leucémies traitées par l'uréthane.

— En dehors de l'étude du mécanisme intime de l'action de l'uréthane, les auteurs anglais se préoccupent d'une autre question : la réponse exceptionnelle des leucémies est-elle l'expression d'une sensibilité particulière des cellules leucémiques à l'inhibition par l'uréthane ou le fait de propriétés métaboliques inconnues des leucocytes, qu'ils soient nombreux ou pathologiques ?

Ils ajoutent à ce sujet que si les leucocytes normaux sont également sensibles à l'uréthane, ils le sont beaucoup moins que les leucocytes leucémiques.

Glover et ses collaborateurs, quoique établissant une relation entre la consommation d'oxygène des cellules leucémiques et leur degré de maturité, pensent qu'il n'y a pas de différence fondamentale entre le métabolisme des leucocytes pathologiques et celui des leucocytes normaux.

Il faut citer ici la récente découverte de la présence en quantités anormales de thiamine dans les cellules leucémiques et des différences entre les cellules normales et pathologiques dans le métabolisme du pyruvate.

Haddow conclut que, dans l'état actuel de la question, il n'est pas possible de se prononcer d'une façon définitive sur le mécanisme par lequel l'uréthane exerce une action inhibitrice plus particulière sur les cellules leucémiques. Il est cependant un fait curieux : c'est que la colchicine, employée depuis longtemps dans le traitement de la goutte, possède, comme l'uréthane, une influence remarquable sur les mitoses et une certaine action dans les leucémies. A ce sujet, Deysson et Haddow et Sexton ont montré que si l'uréthane et la colchicine peuvent agir sur les cinèses de la façon la plus voisine, il existe néanmoins de nombreuses différences dans la modalité de leur action.

— Un autre point important est de savoir si l'uréthane agit primitivement sur le mécanisme de croissance cellulaire ou sur les processus de différenciation — dans les limites où il est possible de les séparer.

D'après Haddow, cette action s'exercerait plutôt sur les processus de différenciation (surtout si l'on considère les nettes modifications histologiques provoquées par l'uréthane dans le cancer du rat de Walker), tout en intervenant de façon modérée dans les processus de maturation.

Des recherches ont été effectuées avec des composés chimiquement très différents de l'uréthane. Ceux-ci ont provoqué un ralentissement beaucoup plus important de la croissance, mais ils n'ont pas produit de différenciation cellulaire aussi nette que l'uréthane.

Il semble donc que l'action sur les processus de différen-

ciation soit plus particulièrement caractéristique de ce corps. Mais il est cependant permis de penser que, dans les leucémies, l'uréthane peut agir primitivement sur la croissance en remédiant peut-être à quelque déficience dans les processus de maturation des cellules pathologiques.

II. — *Les recherches de Moeschlin.*

Moeschlin aborde le problème d'une façon différente. Il fait une étude comparative du sang et de la moelle osseuse; d'une part, chez des individus sains; d'autre part, chez des leucémiques, ces sujets étant soumis à la prise quotidienne d'une dose déterminée d'uréthane.

Nous ferons un exposé assez détaillé de ces travaux et de ces résultats concernant cette question.

En premier lieu, il note que l'existence d'un certain temps de latence précédant toute modification sanguine chez les leucémiques traités par l'uréthane l'incline à penser que l'on n'a pas affaire à une simple action sur les leucocytes du sang périphérique, mais qu'il s'agit ici d'une action plus profonde atteignant vraisemblablement les mitoses, d'après les travaux de Haddow sur les cancers expérimentaux des animaux.

Action de l'uréthane sur la formule hématologique normale.

Moeschlin fait prendre à six sujets bien portants une dose quotidienne de 4 grammes d'uréthane pendant trois à six semaines.

C'est avec surprise qu'il constate, au cours de cette expérience, qu'il ne se produit aucune diminution du nombre des granulocytes ni des monocytes, tandis qu'une chute nette des lymphocytes s'établit dans 5 cas sur 6.

Le chiffre des lymphocytes tombe à environ la moitié de sa valeur initiale, et même plus bas dans deux cas.

Il n'y a pas eu de modification du taux d'hémoglobine ni du nombre des hématies et des plaquettes.

Envisageant cependant la possibilité avec des doses plus

fortes ou une administration plus prolongée d'uréthane, d'une modification de la lignée granuleuse, comme Paterson l'avait obtenue chez certains de ses cancéreux, il reprend, en collaboration avec Meili, cette épreuve d'une façon plus complète.

Il donne de l'uréthane à 20 sujets, étendant son observation à une période d'un à deux mois.

Les résultats ont été les suivants :

— Après avoir provoqué, au cours des deux ou trois premiers jours, une légère hausse des lymphocytes, le produit en détermine la chute nette et après quatre semaines les réduit à la moitié ou au tiers de leur valeur initiale.

En général, plus leur nombre primitif est élevé, plus la chute est prononcée.

Chez certains sujets particulièrement sensibles à l'uréthane, les doses thérapeutiques peuvent entraîner une disparition presque complète des lymphocytes. Ce phénomène s'accompagne d'une altération grave de l'état général qui nécessite l'interruption de la cure.

Il serait indiqué, par conséquent, de procéder fréquemment à la détermination du chiffre des lymphocytes chez tout malade traité par l'uréthane de façon prolongée.

— L'effet du produit sur les granulocytes et les monocytes est, dans la majorité des cas, moins marqué et manifestement plus tardif. En général, le chiffre des granulocytes augmente au cours des dix premiers jours, puis diminue ensuite lentement jusqu'à la valeur normale. Au cours de la troisième semaine, il devient inférieur au taux initial.

Les neutrophiles voient leur taux abaissé en moyenne de un quart à un cinquième de sa valeur primitive après huit semaines. Les éosinophiles ainsi que les monocytes manifestent également, après une légère hausse au début, une faible diminution. Le taux des basophiles est difficile à apprécier à cause de leur faible valeur absolue.

Moeschlin et Meili rapportent un cas d'hypersensibilité

individuelle de la granulopoïèse envers l'uréthane chez un parkinsonien postencéphalitique chez lequel la chute des granulocytes se poursuivit vingt jours après que le produit fut stoppé.

— Les hématies, à l'exception d'un cas où leur nombre atteignit 1.300.000, ne manifestent qu'une chute légère. Encore ne se produit-elle qu'après la sixième ou la septième semaine, et ne peut-elle être attribuée avec certitude à l'action de l'uréthane.

Les plaquettes paraissent indifférentes.

Il faut noter qu'avec l'arsenic il apparaît également chez les sujets sains une chute analogue des lymphocytes, comme cela est connu depuis longtemps (Naegeli, Von Albertini); cependant, cette chute n'atteint pas la même intensité qu'avec l'uréthane (1).

Action de l'uréthane sur la formule sanguine du lapin.

Des essais ont été entrepris sur deux animaux : l'un a reçu un total de 93,5 g. d'uréthane en onze semaines; l'autre, 10,5 g. en quatorze jours. Si l'on tient compte des fortes oscillations quotidiennes de la formule sanguine chez le lapin, on peut conclure qu'il n'y a eu aucune modification appréciable, en particulier pas de chute lymphocytaire comme chez l'homme.

Action de l'uréthane sur les mitoses de la moelle osseuse normale.

Moeschlin rassemble les résultats obtenus par la numération des mitoses médullaires avant et après l'administration régulière d'uréthane chez trois sujets sains.

---

(1) Il apparaît, au sujet de l'action de l'uréthane sur le sang normal, un certain désaccord entre les auteurs.

Hirschboeck, comme Moeschlin, a bien constaté une chute lymphocytaire (au cours de ses recherches, il a soumis à l'uréthane huit malades atteints de diverses affections malignes).

Mais, par contre, Paterson, de même que Storti et Mauri, pensent que les leucocytes qui manifestent la plus forte chute sont les granulocytes.

Paterson a fait prendre de l'uréthane à une vingtaine de cancéreux, et Storti et Mauri à deux sujets normaux.

Il conclut que l'uréthane, aux doses thérapeutiques, n'exerce aucune action appréciable ni sur la répartition des cellules, ni sur l'activité mitosique de la moelle osseuse normale.

Cependant, quoique les variations constatées restent en deçà des limites normales d'erreur, il apparaît ici, plus volontiers que dans le sang, une légère action dépressive sur la lignée granuleuse.

L'érythropoïèse n'est absolument pas influencée; il n'a été observé, dans aucun des trois cas, une modification du nombre des mitoses érythroblastiques.

— Ces résultats apparemment négatifs, obtenus chez les sujets sains soumis à l'uréthane, sont surprenants lorsqu'on considère la nette action dépressive se manifestant dans la formule sanguine des leucémiques.

Action de l'uréthane sur la moelle osseuse et la rate leucémique.

Dans les leucémies lymphoïdes traitées favorablement par l'uréthane, l'auteur constate sur les frottis médullaires et spléniques une réduction des cellules lymphoïdes. Cette réduction, très légère en général, parfois absente, alors que, dans le sang, le nombre des lymphocytes est revenu aux environs de la normale, semble indiquer que l'action de l'uréthane ne se ramène pas à une simple réduction du tissu lymphoïde, mais à l'entrée en jeu de facteurs plus complexes.

Dans un cas de leucémie myéloïde chronique, Moeschlin pratique des examens médullaires et spléniques en série. Chez ce leucémique, sous l'action du traitement, les leucocytes du sang tombent de 190.000 à 10.000 avec persistance cependant de près de 35 p. 100 de cellules jeunes.

Malgré cette importante chute leucocytaire dans le sang, les images pathologiques médullaires et spléniques n'ont présenté aucune modification sensible, tout au plus une faible baisse des granulocytes immatures, déterminant une déviation minime vers le côté mûr.

Il existe donc une nette discordance entre la formule sanguine manifestant une chute importante des cellules jeunes et les formules spléniques et médullaires qui ne montrent qu'une faible réduction des éléments immatures (1).

Par ailleurs, l'uréthane, comme l'arsenic, provoque un accroissement de l'érythropoïèse. En effet, dans presque tous les cas, les érythroblastes et les formes polychromatophiles manifestent une hausse sensible apparaissant aussi bien dans les formes myéloïdes chroniques que dans les formes lymphoïdes.

Comportement des mitoses de la granulopoïèse leucémique.

La persistance de l'aspect leucémique des frottis de rate et de moelle semble indiquer que la remarquable influence de l'uréthane sur la formule sanguine doit s'effectuer autrement que par une action directe sur la maturation cellulaire.

Il semble qu'on puisse en augurer une action sur l'activité mitosique.

En conséquence, pour obtenir des renseignements plus précis à ce sujet. Moeschlin effectue, dans un cas de leucémie myéloïde chronique, la numération de toutes les mitoses rencontrées sur plus de 50.000 cellules de ponction splénique avant et après traitement par l'uréthane.

Cette étude montre que l'effet majeur de l'uréthane est, comme pour l'arsenic, de provoquer un abaissement du nom-

---

(1) La plupart des auteurs s'accordent à reconnaître avec Moeschlin que les modifications de la moelle osseuse sont minimes dans les leucémies lymphoïdes chroniques traitées par l'uréthane.

Dans les leucémies myéloïdes, par contre, ils ont observé le plus souvent des modifications médullaires importantes (amélioration marquée de l'image leucémique avec normalisation plus ou moins complète du rapport G/E et tendance à la maturation de la lignée granuleuse).

Moeschlin n'a suivi les variations du médullogramme que dans un seul cas de leucémie myéloïde qui a, vraisemblablement, répondu de façon peu satisfaisante à l'uréthane (persistance dans le sang d'un nombre élevé de cellules immatures). C'est ce qui explique son désaccord avec les autres auteurs. Aussi, lorsqu'il affirme plus loin que, étant donné la persistance de l'aspect leucémique de la moelle, l'influence de l'uréthane sur la formule sanguine n'est pas due à une action directe sur la maturation cellulaire, son affirmation perd-elle une grande partie de sa valeur.

bre absolu et relatif des mitoses de la série blanche leucémique.

L'index mitosique des cellules blanches pathologiques (nombre de mitoses pour 1.000 cellules blanches), qui permet de représenter l'activité mitosique de la granulopoïèse leucémique, diminue de moitié, tandis qu'il s'élève au double pour la série rouge.

L'uréthane détermine donc un ralentissement, Moeschlin emploie le terme de « narcose », des mitoses de la série blanche leucémique.

Malgré cet abaissement du nombre des mitoses des éléments myéloïdes, les courbes représentant les différents stades de ces mitoses ne se modifient pas d'une façon appréciable.

Moeschlin, qui a réalisé ces courbes avant et après traitement par l'uréthane, n'a constaté aucune variation dépassant la marge d'erreur normale dans une telle recherche.

Les mitoses ne paraissent donc pas bloquées à une phase plus particulière par les doses thérapeutiques d'uréthane.

Dans la leucémie lymphoïde, l'auteur n'a pu faire cette étude, étant donné la rareté des mitoses dans cette forme. Il admet cependant que, là aussi, intervient un freinage de l'activité mitosique.

A côté de cette diminution du nombre des mitoses de la série blanche leucémique, on constate parfois un accroissement très important des érythroblastes en mitose.

L'index mitosique de la série rouge augmente environ de moitié après un mois de traitement par l'uréthane.

Ceci expliquerait la hausse des hématies et du taux d'hémoglobine dans le sang périphérique sous son influence.

Comme on n'observe pas chez les sujets sains une action marquée sur l'activité mitosique, Moeschlin conclut que l'uréthane inhibe de façon élective celle des cellules blanches leucémiques.

Les résultats obtenus sur les processus lymphoïdes et ceux, plus modetes, sur certaines tumeurs malignes, résulteraient

également d'un freinage électif de l'activité mitosique des cellules malignes dégénérées.

Cette action élective paraît liée au dosage, et il est logique de croire qu'avec des doses plus fortes d'uréthane, il puisse apparaître un freinage de l'érythropoïèse.

Si l'uréthane réalise une « narcose » de l'activité mitosique des cellules leucosiques, il apparaît malheureusement que cet effet ne s'exerce que sur ces éléments dégénérés, « néoplasiques » écrit Moeschlin, en dehors de toute action sur leur tissu souche.

L'influence de l'uréthane paraît également variable avec le degré de malignité de l'affection. Plus les éléments pathologiques sont malins (leucémie aiguë), plus réduit paraît être le ralentissement de la prolifération cellulaire.

L'auteur ajoute que l'arsenic, qui possède lui aussi le pouvoir de ralentir l'activité mitosique de la granulopoïèse leucémique, exerce également une influence très sensible sur la maturation des lignées blanches, influence dont l'uréthane paraît être privée (1).

Hrubisko a publié récemment un article sur la question. Ses conclusions sont analogues à celles de Moeschlin.

III. — *Les travaux de Storti et Mauri.*

Ils ont procédé également à une étude systématique des modifications médullaires sous l'influence du traitement par l'uréthane.

Comme Moeschlin, ils déterminent sur les frottis de moelle l'index mitosique de la granulopoïèse et de l'érythropoïèse et les courbes indiquant la fréquence des différentes phases des mitoses parmi les éléments en division avant l'administration d'uréthane et au moment de la normalisation du sang périphérique.

(1) Ceci est contestable, étant donné la tendance à la maturation de la lignée granuleuse qui apparaît sur les frottis médullaires dans les leucémies myéloïdes traitées par l'uréthane.

Ils constatent que chez les leucémiques, l'index mitosique de la série blanche s'abaisse sous l'action du traitement, mais, contrairement à Moeschlin, ils notent l'existence d'un blocage des mitoses portant sur les phases terminales, surtout les anaphases qui sont rencontrées plus fréquemment sur les frottis.

Ils ne trouvent pas de modifications nettes de l'index mitosique de la série rouge. Ceci, également, en désaccord avec Moeschlin, qui a observé son accroissement.

Chez les sujets sains soumis à l'uréthane, ils ne mentionnent pas de variations appréciables des index mitosiques des séries blanche et rouge.

Ils éliminent, par ailleurs, l'hypothèse d'une action cytolique éventuelle de l'uréthane. En effet, la recherche soigneuse de modifications morphologiques pouvant fortifier cette hypothèse a été négative. Ils n'ont constaté sur les frottis sanguins et médullaires ni signes d'altérations nucléaires ou cytoplasmiques, ni l'existence anormalement élevée de résidus de noyaux ou d'ombres cellulaires.

Avec Moeschlin, ils admettent que la sensibilité des cellules blanches normales vis-à-vis de l'uréthane est différente de celle des cellules leucémiques.

Ils ne pensent pas que le produit puisse être doué d'une action appréciable sur la maturation cellulaire.

Ils concluent que l'uréthane agit essentiellement sur la prolifération leucémique en s'opposant électivement à la multiplication des cellules blanches pathologiques, sans prendre parti au sujet du mécanisme intime de cette action pour l'hypothèse de Keilin et Hartree (inhibition de la réaction cytochrome oxygène) ou pour celle de Todd (interférence de l'uréthane dans le métabolisme des purines, altéré dans les leucémies).

IV. — *L'hypothèse de Kelemen.*

Sans publier le détail de ses recherches, Kelemen, dans un article paru en français dans la revue *Le Sang*, expose son

opinion sur la question. Elle se rapproche d'ailleurs de l'hypothèse de Todd.

Il pense que l'uréthane s'oppose de façon élective à l'activité mitosique des cellules leucémiques, sans nier cependant, contrairement à Moeschlin, toute influence sur leurs processus de maturation.

A son avis, le point d'attaque de l'uréthane et de ses dérivés est le noyau cellulaire.

Il suppose que ces composés interviennent dans le métabolisme du noyau en cherchant à occuper le « centre actif » dans les réactions qui s'effectuent avec des substances de composition chimiquement voisines. Ils supplanteraient ces substances : d'une part, par un empêchement (?); d'autre part, par une action sur la synthèse des métabolites.

Pour expliquer le fait que l'uréthane n'agit que sur les cellules pathologiques immatures, il admet les possibilités théoriques suivantes :

1° Seuls les noyaux des cellules jeunes et pathologiques ont un récepteur approprié;

2° Ces noyaux, contrairement à ceux des autres cellules, possèdent une certaine substance catalytique;

3° Les cellules normales jeunes et les cellules arrivées à maturation, qu'elles soient alors normales ou pathologiques, ont un système empêchant.

Il considère, d'ailleurs, cette dernière hypothèse comme la plus improbable.

*
* *

Que peut-on conclure de ces recherches ?

L'uréthane paraît agir électivement sur les cellules leucémiques en s'opposant à leur activité mitosique. Il ne semble pas y avoir de blocage des mitoses à une phase plus particulière. Il aurait également une certaine influence sur les processus de maturation cellulaire.

Il n'est pas possible de préciser actuellement quel est le mécanisme intime de cette action. S'agit-il d'une inhibition des réactions d'oxydo-réduction, ou plutôt d'une interférence dans le métabolisme des purines qui est dévié dans les leucémies ? Les recherches ultérieures pourront peut-être donner une réponse à cette question.

CONCLUSIONS

La thérapeutique des leucémies par l'uréthane n'est entrée dans la pratique médicale que depuis quelques années seulement.

I. — Elle donne les résultats les meilleurs et les plus stables dans les leucémies myéloïdes chroniques.

Elle agit sur :

a) La formule hématologique, qui, en général, est nettement influencée et tend vers la normale :

Sur la série blanche, on constate :

— une chute globale du chiffre des leucocytes;

— une réduction nette du pourcentage des cellules myéloïdes jeunes au profit des granulocytes adultes.

Sur la série rouge, le plus souvent, une augmentation du nombre des hématies et du taux d'hémoglobine.

b) L'image médullaire, qui montre une tendance prononcée à la normalisation du rapport granulopoïèse/érythropoïèse et à la maturation de la lignée granuleuse.

c) La splénomégalie, qui est réduite dans des proportions en général très importantes.

d) L'état général, avec le plus souvent :

— disparition de l'asthénie et de la fièvre;

— retour de l'appétit et reprise du poids.

II. — Elle donne des résultats moins bons et plus variables dans les leucémies lymphoïdes chroniques.

Elle agit sur :

a) La formule hématologique, qui se modifie cependant d'une façon moins favorable que dans les leucémies myéloïdes chroniques. La chute du chiffre leucocytaire est moins importante et plus lente à s'établir, et il persiste, en général, un nombre élevé de cellules de la lignée lymphoïde. L'augmentation du nombre des hématies et du taux d'hémoglobine est moins fréquente.

b) L'image médullaire, qui ne varie souvent que dans de faibles limites.

c) Les adénopathies, qui peuvent régresser dans des proportions variables mais sans jamais disparaître.

d) L'état général, qui est amélioré, mais de façon plus discrète que dans les leucémies myéloïdes chroniques.

III. — Elle ne donne aucun résultat appréciable dans les leucémies aiguës et subaiguës et dans les poussées terminales aiguës des leucémies chroniques.

IV. — L'uréthane, pas plus que les autres thérapeutiques actuelles des leucémies, n'a d'action curative définitive. Il ne donne que des rémissions, et des récidives s'installent plus ou moins rapidement après la cessation du traitement.

Ces rémissions ne paraissent ni plus longues, ni plus complètes qu'avec les autres méthodes.

V. — Une uréthano-résistance acquise apparaît après un temps variable, et il existe des cas d'uréthano-résistance primitive, particulièrement fréquents parmi les leucémies lymphoïdes chroniques.

VI. — L'uréthane est, en général, bien toléré par l'organisme et sa toxicité paraît faible aux doses thérapeutiques.

Cependant, surtout à la suite de cures prolongées, il peut exercer des effets nocifs graves allant jusqu'à l'aplasie du système hématopoïétique, et il favoriserait peut-être l'appa-

rition précoce d'une transformation aiguë dans le cours des leucémies chroniques.

Il est donc nécessaire de conduire le traitement avec prudence, sous contrôle hématologique rigoureux, en utilisant de préférence des doses relativement faibles en cures intermittentes.

Dans l'ensemble, l'uréthane, s'il n'ajoute guère à notre pouvoir de traiter avec efficacité les leucémies, est cependant capable d'exercer des effets palliatifs appréciables.

Son mode d'action semblerait s'expliquer par une inhibition sélective de la division des éléments leucémiques et aussi par une certaine influence sur les processus de maturation cellulaire. Le mécanisme intime de cette action n'a pas été nettement établi.

Il présente l'avantage d'être un médicament courant et bon marché, facile à manier, ne nécessitant ni appareillage compliqué, ni hospitalisation, doué d'une toxicité relativement faible et d'une tolérance satisfaisante.

Malgré les grandes analogies de leurs effets, l'uréthane paraît posséder une activité thérapeutique inférieure à celle des rayons X. L'association des deux méthodes semble digne d'intérêt, et on aurait assez tendance actuellement à les utiliser en cures alternées.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :

Le Président,

R. DUPÉRIÉ.

Vu : *Le Doyen*,

R. DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 7 octobre 1948.

Le Recteur de l'Académie,

A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Aleksandrowicz, Wolanski et Blidarski. — L'uréthane dans la leucémie chronique. *Przeglad lekarska*, 1947, 3, p. 496.

Aubertin (C.). — Chimiothérapie récente des leucémies. *Paris médical*, 1947, 37, n° 22, p. 260-266.

Berman et Axelrod. — Urethane in treatment of leukemia and malignant diseases. *Amer. Journ. of clin. pathol.*, 1948, 18, p. 104.

Bernard. — Traitement d'une leucémie myéloïde par l'uréthane. *Journ. des sc. méd. de Lille*, 1947, n° 22, p. 496-498.

Bousser, Coblentz et Brochen. — Deux cas de leucémie traités par l'uréthane. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1947, 63, n^{os} 15 et 16.

Cottenot et Sluys. — La télérœntgenthérapie totale. *Journ. de radiol. et d'électrol.*, 1935, 19, p. 347.

Craver. — Lymphoma and leukemia. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 1948, 136, n° 4, p. 244-249.

Creskoff, Fitzhugh et Frost. — Urethane therapy in leukemia. *Blood*, 1948, vol. 3, n° 8, p. 896-910.

Deysson. — *C. R. de l'Acad. des sc.*, Paris, 1944, 219, p. 366.

Dustin (A.-P.). — Trois leçons sur la régulation de la multiplication cellulaire à l'état normal et à l'état pathologique. *Rev. méd. de l'Est*, 1929, 57, p. 1 et 49.

— Contribution à l'étude des poisons caryoclasiques sur les tumeurs animales. *Bull. de l'Ac. roy. de Méd. de Belgique*, 1934, 14, p. 487.

— *Nature*, 1947, 159, p. 794-797.

— Les modifications de l'hématopoïèse dans les leucémies chroniques traitées par le carbamate d'éthyle. *Bruxelles médical*, 1947, 27, n° 32, p. 1763-1774.

Dustin et Piton. — Etude sur les poisons caryoclasiques. *Bull. de l'Ac. roy. de Méd. de Belgique*, 1929, 9, p. 26-35.

Engstrom, Kirshbaum et Mixer. — Effects of urethane on mouse myelogenous leukemia. *Science*, 1947, 105, p. 255-256.

Evans, Lenz, Donlan et Le May. — Effects of radioactive sodium on leukemia and allied diseases. *Amer. Journ. rœntgenol. and. rad. therapy*, 1948, 59, p. 469.

Fisher et Stern. — *Journ. of cell. and comparat. physiol.*, 1942, 19, p. 109.

Fitzenkam et Voetglin. — Traitement des leucémies par l'uréthane. Soc. de méd. de Strasbourg, séance du 25 avril 1948 (cité dans *Semaine des hôpitaux*, 1948, n° 34).

Forkner. — Leukemia and allied disorders. The Macmillan Company, 1938, New-York.

Giraud, Cazal et Bertrand. — Insuccès de l'uréthane dans 2 cas de leucémie chronique. *Montpellier médical*, 1947, n° 6, p. 385-386.

Goodell. — Clinical results obtained in treatment of 60 cases of malignant diseases of lymphoid system by use of radio active manganese and gold. *Proceed. of the Amer. federat. for clinical research*, 1947, 3, p. 39.

Goodman et Lewis. — Urethane in leukemia. *Journal of the Amer. Med. Assoc.*, 1946, 132, n° 17, p. 1105 *c*.

Guyer et Claus. — Effects of urethane on mitosis. *Proceed. of the soc. fort experim. biol. and med.*, 1947, 64, p. 3-5.

Haddow. — Chemotherapy of cancer. *Brit. Med. Bull.*, 1947, 4, n^{os} 5-6, p. 979.

Haddow et Paterson. — Urethane in leukemia. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 1947, vol. 136, n° 9.

Haddow et Sexton. — Influence of carbamic esters on experimental animal tumors. *Nature*, 1946, 157, p. 500-503.

Hahn. — Chronic leukemia. Radioactive Gold. *Modern Medicine*, 1947, 15, p. 13-15.

Hansen (P.). — Om urethan behandling of leukaemi. *Nordisk Medicin*, 1948, 38, n° 19, p. 930-934.

Hawkins et Murphy. — Comparative studies on the metabolism of normal and malignant cells. *Journ. of experim. med.*, 1925, p. 609-618.

Henshaw. — Implications from studies with physical carcinogens. *Journ. of the nat. cancer instit.*, 1945, 5, p. 419-436.

Henshaw et Meyer. — Further studies on urethane in duced pulmonary tumors. *Journ. of the nat. cancer instit.*, 1945, 5, p. 415-417.

Hervé. — Quelques réflexions au sujet de la radiothérapie des états leucémiques. *Revue médicale de Liége*, 1948, 3, n° 14, p. 335-340.

Hirschboeck, Lindert, Chase et Calvy. — Effects of urethane in treatment of leukemia and malignant metastatic tumors. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 1948, 136, n° 2, p. 90-95.

How et Weinstein. — Effects of mixture of urethane and sulfanil amide on bacterial flora of infected wounds in man. *Surgery, gynecology and obstetrics*, 1947, 84, p. 913-924.

Hrubisko (M.). — Kterapii leukoz uretanom. *Bratislavske lekarske listy*, 1948, 28, n° 6, p. 401-407.

— Prispevok uncinku uretanu u leukoz, *Bratislavske lekarske listy*, 1948, 28. n° 7, p. 554-561.

Jaffe (W.). — Production of pulmonary adenomas in rats with consideration of localisation of artificial tumors. *Revista di la policlinica Caracas*, 1944, 13, p. 445-452.

Jaffe (W. G.) et Jaffe (R.). — Carninogenic action of ethycarbamate on rats (including histological findings in lungs and livers). *Cancer research*, 1947, 7, p. 117-119.

Justin-Bezançon, Lamotte-Barillon et Polonovski. — Essai de traitement des maladies malignes du système hémopoïétique par les analogues de l'ypérite. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1948, 64, n^{os} 18-19.

— Etude critique des résultats cliniques obtenus lors du traitement de 40 hémopathies malignes par une moutarde à l'azote. *Semaine des hôpitaux de Paris*, 1948, 47, p. 1518-1526.

KARTAGENER. — Action de l'uréthane sur un cas de leucémie lymphoïde. *Schweiz. Mediz. Wochenschr.*, 1946, 76, p. 821-822.

KEILIN et HARTREE. — *Proceed. of the Royal Soc.*, séries B, 1942, 19, p. 109.

KELEMEN (A.). — L'uréthane. Le médicament d'action des nouveaux dérivés carbamidés. *Le Sang*, 1948, n° 1, p. 50-56.

KIRSHBAUM et LU. — Effect of urethane on maturation of leukocytes of mouse myelogenous leukemia. *Proceed. of the soc. for experim. biol. and med.*, 1947, 65, n° 1, p. 62-63.

LARSEN (C. D.) et HESTON (W. E.). — *Cancer Research*, 1945, 5, p. 592.

LAWRENCE. — The usè of isotopes in medical research. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 1947, 134, p. 219.

LAWRENCE, LOWRY-DOBSON et LOW. — Chronic myeloïd leukemia : 129 cases treated by P32. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 1948, 136, n° 10, p. 672-677.

LEFÈVRE. — *C. R. de l'Acad. des Sc. de Paris*, 1939, 208, p. 301-304.

LEMAIRE, LOEPER, HOUSSET et KOUPERNICK. — Deux cas de leucémie traités par les œstrogènes de synthèse. *Presse médicale*, 1947, 69, p. 806.

LEREBOULLET (J.). — L'uréthane dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes métastatiques. *Paris médical*, 1948, n° 17, p. 215-216.

LOEPER, LESOURD et STERBOUL. — Diethylstilbœstrol et leucémie myéloïde. *Presse médicale*, 1947, 10, p. 114.

LOWINGER (S.). — Hématopoïèse médullaire et extramédullaire dans les leucémies traitées par l'uréthane. *Orvosok Lapja*, 1947, 3, n° 22, p. 737.

LUDFORD. — *Archiv fur Experim. Zellfors, besond. Geweloz.*, 1936, 18, p. 411-441.

MANGENOT et CARPENTIER. — Le syndrome mitoclasique. *C. R. de la Soc. de biol. de Paris*, 1944, 138, p. 105.

MARINGER. — Urethan Behandlung der Leukaemie. *Schweiz. mediz. Wochenschr.*, 1947, 77, p. 114-115.

Moeschlin. — Zum Wirkungsmechanismus des Urethans bei Leukamien. *Helvetica Medica Acta*, 1947, 14, n° 3, p. 279-294.

— Zur Therapie des Leukamien. *Helvetica Medica Acta*, 1948, 15, p. 107.

Moeschlin et Meili. — Einfluss des Urethans auf das normale Blutbild beim Menschen. *Schweiz. Mediz. Wochenschr.*, 1947, 77, n° 52, p. 1351-1354.

Murphy et Sturm. — The effect of urethane on lymphatic leukemia in rats. *Science*, 1946, 104, p. 427.

Nettleship et Henshaw. — *Journ. of the nat. cancer instit.*, 1943, 4, p. 309, 19.

Ostergren (G.). — *Hereditas*, 1944, 20, p. 429-467.

Paterson (E.), Haddow (A.), Thomas et Watkinson. — Leukemia treated with urethane compared with deep X rays therapy. *Lancet*, 1946, CCL, n° 6402, p. 677-682.

Paterson. — Approaches of tumors chemiotherapy. *Amer. Assoc. for advanc. of science*, 1947, p. 401.

Piney. — The present position in the treatment of chronic myeloïd leukemia. *Blood*, 1948, vol. 3, n° 8, p. 885-891.

Rhoads. — Recent advance in treatment of cancer. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 1948, 136, n° 5, p. 305.

Russell-Hader. — Hœmatology. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 1948, 136, n° 5, p. 308-310.

Sabrazès. — L'action du benzène, des rayons de Rœntgen, des substances radioactives sur les organes hématopoïétiques et sur le sang, à propos du traitement des leucémies. *Traité du sang*, t. III, Baillière et Fils, 1932.

Schulze. — Urethan bei Leukaemie. *Deuts. Mediz. Wochenschr.*, 1947, 72, n^{os} 27-28, p. 371-377.

Schupbach (A.). — Urethan und Penicillin in der Leukamie Behandlung. *Praxis*, 1947, 36, n° 9, p. 148-149.

Sidon et Wells. — Nitrogen mustards in myelogenous leukemia. *Kans. Med. Soc. Journ.*, 1948, 44, p. 203.

Simonet et Guinochet. — *C. R. de la Soc. de biol. de Paris*, 1939, 131, p. 222-224.

Storti (E.) et Mauri (C.). — L'etiluretâno nella terapia delle leucemie. *Minerva Medica*, 1947, 38, vol. 2, n° 47, p. 440-448.

Storti. — L'uréthane dans les leucémies. *Schweiz. Mediz. Wochenschr.*, 1947, 77, p. 244.

Taylor. — The effect of ethylurethane on bacterial respiration and luminescence. *Journ. of cell. and comparat. physiol.*, 1936, 7, p. 409.

Templeman et Sexton. — Effect of some arylcarbamic esters and related compounds upon cereals and other plant species. *Nature*, 1945, 156, p. 630.

Thygesem, Videbaek et Villaume. — Radioactive sodium. *Nordisk Medicin*, 1945, 29, p. 2483-2486.

Torlowski. — Traitement des leucémies par l'uréthane. *Polski Tygodnik Lekarski*, 1947, 2, n^{os} 43-44, p. 1239.

Tortori-Donati et Masure. — Premiers résultats sur le traitement des leucémies par l'uréthane. *Acta clinica Belgica*, 1947, 2, n° 2, p. 142-151.

Turgin et Chassagne. — L'action du diéthylstilbœstrol sur le sang. *Presse médicale*, 1947, 69, p. 806.

Vioebaeck (A.). — Om urethan bedandling of leukaemi. *Nordisk Medicin*, 1947, 33, n° 11, p. 680-681.

Waelch et Gutmannova. — Traitement de la leucémie myéloïde chronique par l'uréthane. *Casopis lekaru ceskych*, 1946, 85, n° 50, p. 1742-1746.

Warburg (O.). — Ueber die oxydationem in lebenden Zellen nach Versuchen am Sleigeler. *Hoppe Seyler, Zeitschr. fur physiol. Chemie*, 1910, 66, p. 305-342.

— Physikalische Chemie der Zellatmung. *Biochem. Zeitschr.*, 1921, 119, p. 134-136.

Watkins, Cooper et Giffin. — The use of urethane in treatment of leukemia. *Blood*, 1948, vol. 3, n° 8, p. 892-895.

Webster. — Urethane in leukemia. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 1947, 135, n° 14, p. 901-903.

Weinstein et Mac Donald. — Effects of urea, urethane and other carbamates on bacterial growth. *Science*, 1945, 101, p. 4-45.

Wilkinson et Fletcher. — Effects of β chloroethylamine hydrochlorides in leukaemia, Hodgkin's disease and polycythémia. *Lancet*, 540, 11 oct. 1947.

Wilson, Wise et Campbell. — Treatment of leukemia and allied disorders with urethane. *Kansas med. Soc. Journ.*, 1948, 49, p. 97.

Wiltrobe, Huguley, Mac Lennan et de Carvalho. — Untrogen mustards as a therapeutic agent for Hodgkin's disease, lymphosarcoma and leukemia. *Annals of Internal Medicine*, 1947, 27, p. 529.

TABLE DES MATIERES

Introduction 11

Notions physico-chimiques et biologiques sur l'uréthane.... 13

Historique des travaux ayant amené l'emploi de l'uréthane dans les leucémies 16

L'uréthane dans le traitement des leucémies :

Observations 21

Commentaires 36

Revue générale :

Posologie, modes d'administration, intolérance..... 42
Résultats dans les leucémies aiguës et subaiguës... 47
Résultats dans les leucémies myéloïdes chroniques.. 48
Résultats dans les leucémies lymphoïdes chroniques. 59
Toxicité de l'uréthane..... 65

Place de l'uréthane dans la thérapeutique des leucémies. 71

Etude du mécanisme de l'action de l'uréthane..... 81

Conclusions 97

Bibliographie 101

Dépôt légal effectué en 1951 (2e trimestre).

25715. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1951.